

**Luteotrophin und seine Wirkung
auf den Cholesterin-Stoffwechsel
im Ovar**

Erlangen 1960

von
Gisela Niederbäumer
aus Erlangen

Aus der Frauenklinik der Universität Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. R. Dyroff

LUTEOTROPHIN UND SEINE WIRKUNG
AUF DEN CHOLESTERIN-STOFFWECHSEL IM OVAR.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen

vorgelegt
von
Gisela Niederbäumer
Ärztin aus Erlangen.

6005/64



Dekan: Prof. Dr. F. H e i m

Referent: Priv.-Doz. Dr. K.H. R e i h e r

Korreferent: Prof. Dr. R. D y r o f f

Tag der mündlichen Prüfung: 14.7.1960

Inhaltsverzeichnis

Seite

Einleitung

Allgemeiner Teil

Die Entwicklung und Bedeutung des Cholesterins . .	1
Die Biosynthese der Steroidhormone, ein Vergleich zwischen den Steroiden der NNR (Nebennieren- rinde) und der Gonaden	10
Die gonadotropen Hormone	18
Die Wirkung der Gonadotropine, insbesondere des Luteotrophins, auf das Ovar. Die Progesteron- synthese	30

Experimenteller Teil

Beiträge zum Verhalten des Cholesteringehaltes des Ovars unter dem Einfluss von LTH (Prolaktin) und HCG (Choriongonadotropin)	51
Vorbereitung der Tiere	53
Cholesterinbestimmung im Ovar	54
Einwirkung von LTH und HCG auf den Cholesteringe- halt der Ovarien von hypophysektomierten Ratten	56
Besprechung der Ergebnisse	71
Zusammenfassung	78
Literaturverzeichnis	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548821_0019

E i n l e i t u n g

Bei unseren Untersuchungen gingen wir von dem Gedanken aus, daß das Cholesterin eine Vorläufersubstanz des Progesterons ist. Nach den Versuchen von BLOCH, DAVIS und PLOTZ findet man bei graviden Frauen nach Injektion von radioaktiv markiertem Cholesterin oder Acetat im Harn radioaktiv markiertes Pregnandiol, ein Stoffwechselprodukt des Progesterons. Hieraus hat man den Schluss gezogen, daß das Progesteron ebenso wie die Nebennierenrinden - Steroide aus Cholesterin bzw. Acetat entsteht. Weitere In-vitro-Untersuchungen haben das bestätigt, wogegen nach PLOTZ (1956) der Nachweis durch Versuche in vivo noch nicht erbracht werden konnte.

Nach G.WERTH ist für die Progesteron-Synthese und Sekretion der hypophysäre Wirkstoff LTH unentbehrlich. Die luteotrophe Wirkung des LTH's konnte für die Ratte bewiesen werden. Über die Bedeutung des LTH's beim Menschen liegen noch keine entsprechenden Erkenntnisse vor. Auf der anderen Seite schliesst EVERETT aus seinen Versuchen, daß die Cholesterin-Speicherung bzw. der Cholesterin-Verbrauch im Ratten-Ovar vom ICSH/LTH-Quotienten abhängt. Demnach müssten sich Schwankungen im Cholesteringehalt des Ovars in Abhängigkeit vom ICSH/LTH-Quotienten bzw. vom Ovarialcyclus finden und eine bestimmte Beziehung zum Progesteron-Stoffwechsel erkennen lassen.

Unsere Versuche stellen einen Beitrag zur Klärung der Frage dar, welche Beziehungen zwischen Cholesterin-Gehalt des Ovars und der LTH-Wirkung auf das Ovar bzw. auf das Corpus luteum bestehen.

Wir untersuchten die Ovarien reifer Ratten auf ihren Cholesterin-Gehalt unter verschiedenen methodischen Voraussetzungen. Hierbei wurde

- 1.) einer Gruppe hypophysektomierter Ratten HCG
- 2.) einer anderen Gruppe hypophysektomierter Ratten LTH
- 3.) einer weiteren Gruppe hypophysektomierter Ratten
HCG + LTH

injiziert. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihen sollten uns einen Eindruck vermitteln über die Wirkung dieser gonadotropen Hormone auf den Cholesterin-Gehalt des Ovars.

Zur Kontrolle wurden

- 1.) die Ovarien nicht hypophysektomierter, unbehandelter Tiere,
- 2.) die Ovarien nicht hypophysektomierter, mit HCG und Oestradioldipropionat vorbehandelter Tiere,
- 3.) die Ovarien nicht hypophysektomierter, trächtiger Ratten

auf ihren Cholesterin-Gehalt untersucht.

Im einzelnen wurden dabei

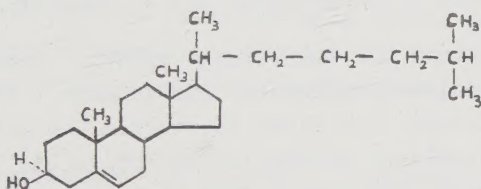
- 1.) eine biochemische Bestimmung der absoluten Cholesterin-Werte,
- 2.) eine Bestimmung der relativen Cholesterin-Werte,
- 3.) eine Bestimmung der Ovargewichte

durchgeführt.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese der Keimdrüsenhormone ist das Cholesterin für uns in dieser Arbeit von besonderem Interesse, seine Aufgaben im tierischen und menschlichen Organismus sind aber durchaus nicht auf dieses Gebiet beschränkt.

Die Entwicklung und Bedeutung des Cholesterins.

Ende des 18. Jahrhunderts wurde das Cholesterin in menschlichen Gallensteinen, die bis zu 98% dieser Substanz enthalten können, entdeckt (WALTON). CHEVREUL nannte diesen Stoff wegen der Ähnlichkeit seiner Löslichkeitsverhältnisse mit denen der Fette "Cholestearin" = Gallenfett.



Cholesterin - $C_{27}H_{46}O$ - 3 (β)-Oxy-cholesten (Δ^5), BC,
CD trans

Molekulargewicht: 386,36 83,86% C / 12% H / 4,14% O.

Das Cholesterin ist ein Zoosterin und gehört in die grosse Gruppe der Steroide. Diese sind Stoffe, die sich vom Ringsystem des Sterans (Cyclopentanoperhydrophenantren) ableiten.

Die Steroide lassen sich in verschiedene Gruppen unterteilen, und zwar durch die Art der Substitution am Kohlenstoffatom 17 (CALLOW, YOUNG, BUTENANDT₁).

- 1.) Die Sterine (Zoo-, Phyto-, Myco-Sterine).
- 2.) Die Gallensäuren.
- 3.) Die pflanzlichen Steroidglykoside (neutrale Saponine und Herzgifte).

- 4.) Die Krötengifte.
- 5.) Die Keimdrüsenhormone (Oestrogene, Gestagene, Androgene).
- 6.) Die Nebennierenrindenhormone.
- 7.) Die D-Vitamine.

Eine andere Einteilungsmöglichkeit der Steroide ist die entsprechend ihrer Kohlenstoffatomzahl (WITZEL), z.B.:

- C₁₈ - Steroide (Oestran - Derivate)
- C₁₉ - Steroide (Androstan- und Testan-Derivate)
- C₂₁ - Steroide (Allopregnan- und Pregnan-Derivate).

Die Sterine, zu denen das Cholesterin gehört, rechnet man zu den primären Zellbestandteilen. Sie konnten - abgesehen von einigen Bakterien - in allen tierischen und pflanzlichen Zellen nachgewiesen werden (BUTENANDT₂). Die Beziehungen des Cholesterins zum Fettstoffwechsel, zur Arteriosklerose, zur Zelle (Zellmembran), zu den Immunisierungs- und Entgiftungsvorgängen im Blut und speziell zur Biosynthese der Steroide (LEHNARTZ₁), gaben Anregungen zu entsprechenden Untersuchungen. Entscheidende Fortschritte bei der Aufklärung einzelner Vorgänge waren aber erst mit Hilfe der Isotopentechnik möglich.

Die Cholesterinsynthese.

Man weiss heute, daß der Tierkörper in verschiedenen Organen in der Lage ist, in unterschiedlichen Mengen Cholesterin zu synthetisieren, während wieder andere Organe dieses Cholesterin über den Blutweg erhalten. Mit Hilfe von Bilanzversuchen an Säugetieren und am Menschen wurde festgestellt, daß die Cholesterinausscheidung die Zufuhr bei weitem übertrifft.

Die Fähigkeit der Leber, Cholesterin zu synthetisieren, konnte an Untersuchungen an Rattenleberschnitten gezeigt werden. Unter aeroben Bedingungen findet in diesen in Gegenwart von D_2O und Deuteroacetat, welches ^{13}C in der Carboxylgruppe enthält, eine Synthese von Cholesterin statt, das D und ^{13}C enthält (BUTENANDT₃).

Durch Zufuhr von geringe Mengen ^{14}C enthaltendes Acetat ist es möglich, das Ausmass der Synthese in der Leber zu bestimmen. Die gebildeten Cholesterinmoleküle, die am radioaktiven Kohlenstoff erkennbar sind, bewegen sich rasch aus der Leber in die Blutbahn. Nach G.V. LE ROY₁ scheint in allen von ihm untersuchten Organen und Geweben ein rascher und konstanter Austausch von Cholesterinmolekülen stattzufinden.

Untersuchungen von LANDON und GREENBERG an erwachsenen männlichen Ratten mit intraperitoneal gespritztem Na - ^{14}C -acetat zeigten, daß etwa 50% der Radioaktivität von Cholesterin in 40 Stunden in der Leber verschwinden, die Radioaktivität des Intestinaltraktes in etwa der Leber entspricht, und daß eine erneute Resorption vom Darm aus stattfindet.

Nach 16 Stunden zeigten Milz, Lunge, Testis und Niere ein Maximum der Cholesterin-Aktivität, danach scheint ihr Cholesterin vorwiegend aus der Leber über den Blutweg zu kommen. Auch die Nebennieren sollen nach diesen Untersuchungen einen grossen Teil ihres Cholesterins aus der Leber erhalten. Der Umsatz in den Nebennieren soll fast so gross wie in der Leber sein. In der Haut fand sich nur eine geringe spezifische Aktivität, doch soll wegen der grossen Cholesterinmenge in der Haut und der Grösse dieses Organs der absolute Cholesterin-Umsatz doch beträchtlich sein. Bei kastrierten Ratten fand sich eine erheblich verminderte Cholesterin-Synthese.

Das besonders reichliche Vorkommen von Cholesterin in Milz und Nebennieren versuchen BLOCH u. Mitarb.₁ durch Speicherung zu erklären.

Die Bausteine des Cholesterins.

Zur Aufklärung der chemischen Struktur des Cholesterins wurden zahlreiche Versuche durchgeführt. So fand sich sowohl nach Zufuhr von Eiweiss als auch von Fett oder Kohlenhydraten eine Cholesterinzunahme (KNAUER).

Nach einer Hypothese von WINDAUS kommt die Ölsäure (erhöhte Cholesterinbildung nach Ölsäurezufuhr) als Ausgangsstoff in Betracht, doch käme hier auch ein Abbau der Fettsäure in kleinere Moleküle und ein Aufbau aus niedermolekularen Bausteinen in Frage.

Schliesslich schloss man aus Versuchen von SONDERHOFF und THOMAS₁, daß die Sterine unmittelbar aus Essigsäure gebildet werden und nicht durch Umbau der Fettsäuren entstehen.

Entsprechende Bilanzversuche sowie das Verhalten der Herbivaren (Pflanzenfresser), die in ihrer Nahrung ausschliesslich nicht resorbierbare pflanzliche Sterine aufnehmen, zeigen, daß der tierische Organismus nicht auf die Zufuhr von Cholesterin durch die Nahrung angewiesen ist (BUTENANDT₄). Die Umwandlung anderer Nahrungssterine in Cholesterin kommt wohl kaum in Frage, da das Cholesterin das einzige leicht resorbierbare Sterin ist (SCHÖNHEIMER), während Dihydrocholesterin, Koprosterin, Pflanzensterine und Ergosterin vom Magen-Darm-Kanal nicht resorbiert werden (LEHNART₂). Unter normalen Bedingungen (keiner übermässigen Fütterung mit Cholesterin) spielt die Resorption von

Cholesterin anscheinend keine grosse Rolle im Cholesterinstoffwechsel des Tieres. Hier scheint die Biosynthese der entscheidende Faktor zu sein.

Mit Hilfe der Isotopentechnik ist es heute gelungen, den grössten Teil des Weges der Biosynthese des Cholesterins bei Tier und Mensch aufzuklären. Die Synthese kann im Organismus und in vitro in fast allen Geweben stattfinden, wobei das Fett- und Hirngewebe des erwachsenen Menschen (STAUDINGER₁), wie das Gehirn der erwachsenen Ratte ausgenommen sind (ROSENKILDE und SCHROEDER₁).

Als Hauptsyntheseort wird heute meist die Leber angesehen (FRIEDMANN, GOULD₁, SPERE u.a.). Bei der Ratte besonders auch der Darm (STAUDINGER₂). Es soll aber nicht in jeder Zellart gebildet werden können (BERGMANN). Nach BLOCH u. Mitarb.₂ fand sich in vitro bei der Rattenleber eine starke Abhängigkeit von dem Alter und Gewicht des Tieres. GRAD und HOFFMANN sahen bei jungen Ratten einen Plasmacholesterinspiegel von 62 mg% und bei alten von 66 mg%. Die Durchschnittswerte der einzelnen Altersgruppen der Frauen liegen nach SWANSON u. Mitarb. zwischen 163 mg% im 4. Dezenium und 260 mg% im 7. Dezenium, während sie bei noch älteren Patientinnen wieder etwas niedriger sind. Im Vergleich mit anderen, z.B. von KEYS an Männern unter ähnlichen Bedingungen vorgenommenen Untersuchungen meint SWANSON, daß der physiologische Anstieg des Cholesterinspiegels im Laufe des Lebens bei Frauen seinen Gipfelpunkt erst später erreicht als bei Männern.

Vor 20 Jahren fanden SONDERHOFF und THOMAS₂ - wie oben schon erwähnt - den ersten Hinweis dafür, daß die Essigsäure bei der Biosynthese einer Reihe von Naturstoffen, auch bei der Bildung der Sterine, eine besondere Rolle spielt. BLOCH₃ gelang mit Hilfe der Isotopentechnik der Nachweis,

daß alle 27 Kohlenstoffatome des Cholesterins aus der Essigsäure stammen und kein zusätzlicher Baustein bei der Biosynthese Verwendung findet. Durch verschiedene Markierung (mit Kohlenstoffisotopen) der verwendeten Essigsäuren - entweder in der Methyl- oder in der Carboxylgruppe - konnte er zeigen, daß die Methylgruppe 15, die Carboxylgruppe 12 Kohlenstoffatome beiträgt.

Durch weitere Isotopenversuche (BLOCH₃, CORNFORTH u. Mitarb., SCHWENK u. Mitarb.₁) konnte der biosynthetische Einbau der Essigsäure in das Cholesterinmolekül in groben Zügen dann festgestellt werden. Heute herrscht Übereinstimmung darüber, daß der Kohlenwasserstoff Squalen ein wichtiges Zwischenprodukt darstellt. Er baut sich unter Beteiligung verschiedener Fermente (Aneurinpyrophosphat u.a.) aus isoprenartigen Vorstufen auf (ORZECZOWSKI). Der Weg der Cholesterinsynthese läuft vermutlich weiter vom Squalen über das Lanosterin, Zymosterin (SCHWENK₂), Mevalonsäure (TAVORMINA) zum Cholesterin (BLOCH₄).

Die Geschwindigkeit der Cholesterinsynthese im Körper, speziell in der Leber, wird wahrscheinlich von einem Gleichgewichtsmechanismus reguliert (LE ROY₂). STAUDINGER₃ spricht von einem dynamischen Gleichgewicht des körpereigenen Cholesterins: Synthese und Abbau. Nach GOULD₂ reagiert der gesunde Organismus auf jede Zufuhr von exogenem Cholesterin mit einer Verminderung der endogenen Cholesterinsynthese. Bei besonders hoher Cholesterinzufuhr soll der Cholesteringehalt des Blutes ansteigen und schliesslich zu Ablagerungen in den Geweben führen. So fand DAM nach Cholesterinverfütterung bei Hühnern einen erhöhten Gehalt in den Eiern. Zur Resorption wird das Cholesterin teilweise in Ester überführt, die später wieder zerlegt werden (BUTENANDT₅).

Der Cholesteringehalt in Leber, Blut, Lymphe u.a. Organen ist wechselseitigen Schwankungen unterworfen (LE ROY₃).

Abgesehen von physiologischen Schwankungen durch Alter, Tagesablauf, Ernährung und Bewegung oder durch eine Schwangerschaft, wo vom 3. Monat ab eine Vermehrung des Blutcholesterins nachweisbar ist (BUTENANDT₆), finden sich viele Erkrankungen als Ursache einer Änderung des Cholesteringehaltes. So ist die Cholesterinsynthese in der Leber bei Ratten mit einer Schilddrüsenüberfunktion vermehrt, bei Tieren mit einer Unterfunktion vermindert (F. MEYER). Beim Myxödem des Menschen beträgt die Produktion nur 1/4 bis 1/5 der Norm (LE ROY₄). Nach Cortisonbehandlung wurde ebenfalls eine erhöhte Cholesterinproduktion gefunden, mit Werten bis zum 5-fachen der Norm (LE ROY₄). Auch bei Nephrose, Diabetes und z.T. bei Arteriosklerose konnte ein Anstieg des Cholesterinspiegels beobachtet werden, während bei infektiösen Erkrankungen und Unterernährung unterdurchschnittliche Werte vorkommen. Allgemein scheint das Verhältnis von gebundenem zu freiem Cholesterin diagnostisch von Bedeutung zu sein, mehr als Schwankungen in den Werten des Gesamtcholesterins. So findet man bei Leberschädigungen meist nur einen geringen Gehalt an gebundenem Cholesterin (BUTENANDT₇). Hier sind die Veränderungen des Cholesterin/Cholesterinester-Quotienten Ausdruck der gestörten Fermentaktivität (z.B. bei Zirrhose, Hepatitis, Gallenwegsverschluss), welche die Veresterung steuert (FAUVERT u. Mitarb.). Der Wert der Cholesterinuntersuchungen in Bezug auf Diagnose und Prognose der verschiedenen Erkrankungen ist allerdings sehr umstritten, da die Schwankungen des normalen Cholesterinspiegels schon reichlich gross sind. Doch gilt sie nach den Untersuchungen des "National Heart Council" für grössere Serienuntersuchungen immer noch als eine recht leistungsfähige Methode (RIETSCHEL).

Die Bedeutung des Cholesterins.

Die Aufgaben des Cholesterins im menschlichen und tierischen Organismus sind sehr mannigfaltig. Seine Bedeutung beruht im wesentlichen in einer Verwendung als Ausgangsmaterial für die Synthese von anderen Stoffen, z.B. von hormonellen Stoffen. Man betrachtet es als das typische und in seiner Art einzige Sterin der Wirbeltiere und bezeichnet es als primären Zellbestandteil, ebenso wie die Phytosterine. Es findet sich aber auch in niederen Tieren, so z.B. bei Mollusken, Arthropoden, Würmern, Quallen, Protozoen. Geht man in der phylogenetischen Reihe zurück, so tritt neben das Cholesterin oft ein anderes Sterin, während noch niedriger organisierte Lebewesen kein Cholesterin mehr haben, sondern den Phytosterinen nahestehende Sterine (STAUDINGER₄). Von BEHRING schliesst daraus, daß "damit zugleich bewiesen ist, daß die Sterine keine fundamental wichtigen Stoffe sind, sondern erst im Laufe der phylogenetischen Entwicklung (allerdings schon früh, denn die Hefe enthält bereits Sterine) auftreten. Man könnte daraus schliessen, daß die Sterine im Zusammenhang mit Funktionen stehen, die erst später erworben werden."

In der tierischen Zelle findet sich das Cholesterin in freier Form und auch als Fettsäureester (BUTENANDT₈). Das fast ausschliessliche Vorhandensein des freien Cholesterins im normalen Zentralnervensystem dürfte seinen Grund in der Funktion des freien Cholesterins als Strukturelement haben, während der Esterform eine grössere Beteiligung am Stoffwechsel zukommen dürfte (SCHMIDT). Die wichtigste Zellkonstante stellt nach AFFONSKY das Cholesterin/Lecithin-Verhältnis dar, von welcher Resistenz, elektrische Isolierung, Permeabilität und Wasserumsatz der Zelle abhängen. Cholesterin ist hydrophob und hat eine membranabdichtende

Wirkung, Lecithin dagegen hydrophil (LEHNARTZ₃), sodaß nach LANGE-LAWACZEK reichlicher Lecithingehalt die Atmung der Zelle begünstigt.

Im Blut besitzt das Cholesterin eine Schutzwirkung für die Erythrozyten, wobei es als Antitoxin antagonistisch zum Lecithin auftritt. Ferner wirkt es als Antihämolytin und Antiinfektionsstoff (HINSBERG₁). Ausserdem scheint das Cholesterin beim Transport der Fettsäuren mitzuwirken (ORZECZOWSKI). Es soll eine umkehrbare Reaktion geben:

Lecithin + Cholesterinester =

Neutralfett + Cholin + Phosphorsäure + Cholesterin.
(SOBOTKA)

Daraus würde sich auch die Konstanz des Verhältnisses Cholesterin (SOBOTKA) zu Gesamtfettsäuren erklären (MAYER u. Mitarb.).

Die Cholesterinester dienen anscheinend auch dem Schutz der äusseren Haut (BUTENANDT₉). Ferner haben sie eine grosse Bedeutung für die menschliche Arteriosklerose (ASCHOFF).

Cholesterin kann, und das ist für unsere Untersuchungen besonders wichtig, im Organismus Muttersubstanz für die Steroide mit geringerer C-Atomzahl sein (BUTENANDT₁₀) und hat daher auch sehr grosses technisches Interesse gewonnen als Ausgangsmaterial für die Synthese der Keimdrüsen- und der Nebennierenrinden-Hormone, sowie des Vitamins D₃.

Die Biosynthese der Steroidhormone.

Vergleich zwischen den Steroiden der NNR und der Keimdrüsen.

Hormone mit Steroidkonfiguration werden in der NNR, in den Testes, den Ovarien und in der Placenta synthetisiert. Es handelt sich dabei um C_{21} , C_{19} und C_{18} - Steroide, auf die sich die physiologische Aktivität dieser Organe zurückführen lässt. Die NNR war bisher die einzige Drüse, in der neben den C_{21} -Corticosteroiden mit ihrer typischen Wirkung auf Kohlenhydrat- und Mineralstoffwechsel auch androgene, gestagene und östrogene Substanzen identifiziert werden konnten. Möglicherweise besitzen auch die anderen erwähnten Organe neben jenen Hormonen, denen sie ihre Stellung im endokrinen System verdanken, Steroide mit andersartiger biologischer Wirksamkeit wie auch eine Reihe inaktiver Begleitsubstanzen (ROSENKILDE, SCHROEDER₄). In den letzten Jahren konnten ZANDER u.Mitarb.₁ eine seit langem vermutete androgen wirksame Substanz im Ovar nachweisen (Androstendion), das gleiche gelang SALHANICK u.Mitarb. in der Placenta.

Es hat sich gezeigt, daß die frühen Stufen der Biosynthese in den verschiedenen steroidbildenden Geweben in ziemlich gleicher Weise verlaufen. SAMUELS₁ hat darauf hingewiesen, daß dies vielleicht der Ausdruck eines gemeinsamen Ursprungs der steroidbildenden Gewebe aus der Gegend der Genitalleiste ist. In diesem Zusammenhang sind die folgenden Ausführungen von G.TÖNDURY₁ recht interessant: "Die NNR stammt aus Zellen des Cölomepithels, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der Gonadenanlage entstehen, ist also Derivat des mittleren Keimblattes, während die spezifischen Elemente des Markes neuraler Herkunft sind. --- Beim menschlichen Keimling ist die erste Anlage der Nebennierenrinde

bereits in der 4. Woche zu beiden Seiten der Radix mesenterii als Verdickung des Cölomepithels zu finden. Sie hängt direkt mit der Anlage der Gonade zusammen und ist von ihr nicht abgrenzbar. Wichtig ist die Beobachtung von FORBES, daß die Differenzierung der Rinde gleichzeitig mit der Wucherung von Marksträngen in die Gonade beginnt. Nebennierenrinde und Markstränge der Gonade gehen ausserdem aus der gleichen Quelle hervor."

Die Verwandtschaft zwischen den Gonaden und der NNR zeigt sich nach Y. TEPPERMAN u. H.M. TEPPERMAN₁ auch darin, daß beide Drüsen sowohl freies als auch gebundenes Cholesterin enthalten, wenigstens ein Steroidhormon produzieren und unter "trophic controll" durch ein anatomisch entfernt entstehendes Protein oder eine Gruppe von Proteinen stehen. Sie setzen bei ihren Versuchen mit Gonadotropinen voraus, daß diese Hormone am Cholesterin-Stoffwechsel in ähnlicher Weise beteiligt seien wie es in Verbindung mit der Hypophysio-Adrenal-Achse vom ACTH beschrieben wurde. Nach der Ansicht von SAYERS u. Mitarb. (1946) hat das adrenocorticotrophe Hormon (ACTH) eine biokatalytische Funktion bei der Umwandlung von Cholesterin in adrenocorticales Hormon.

ABDERHALDEN₁ ist der Meinung, daß die gonadotropen Hormone die fermentativen Prozesse steuern. Die Annahme, daß die tropen Hormone ähnlich wie die Vitamine als Bausteine der Fermente fungieren, erscheint ihm zweifelhaft.

Auch ZANDER₂ hält in Bezug auf die unterschiedliche Hormonproduktion im Follikel und Corpus luteum eine Beeinflussung der entsprechenden Fermentsysteme durch die verschiedenen gonadotropen Hormone für möglich.

Die Ferment - Hormon - Relationen von NNR und
Gonaden.

Nach CHAMPY u. DREYFUSS₁ kommen die regionalen Wirkungen mancher Hormone, z.B. der Gonadotropine, des ACTH's und auch der Geschlechtshormone, über nervöse Mechanismen wie sympathische Ganglien, die nur eine ganz kleine Zellgruppe versorgen, zustande. Der Mechanismus der Reizwirkung soll hierbei ein chemischer sein, und zwar entweder adrenergisch oder cholinergisch. Vom Receptorsystem der Zelle (Reagibilität) soll es abhängen, ob und wie sie auf einen Reiz reagiert. CHAMPY₂ spricht von einem "développement de base", das ebenfalls hormonell determiniert sein soll. Dieses Receptorsystem der Zelle könnte der fermentativen Ausrüstung der Zelle entsprechen, von der MEYER und MC SHAN₁ annehmen, daß sie die Reaktionen auf die jeweiligen Reize qualitativ und quantitativ ausrichten. So schreiben MEYER und MC SHAN₁ in ihrer Übersicht über das Gebiet der Ferment - Hormon - Relationen zum Schluss: "Die Erforschung der fermentativen Ausstattung der Zellen verschiedener Organe und Gewebe zeigt, daß jedes Gewebe eine unterschiedliche qualitative und quantitative Fermentausrüstung aufweist. Diese ist durch die genetische Konstitution auf dem Wege über die Plasma-Gene bedingt. So kann man annehmen, daß es von dieser fermentativen Ausstattung der Zelle abhängt, ob überhaupt und wie sie auf einen hormonellen Reiz reagiert."

Die Spezialisierung und Fähigkeit der NNR und der Gonaden, Steroidhormone von ganz bestimmter chemischer Struktur und dadurch bestimmter biologischer Wirkung zu bilden, ist demnach vor allen Dingen durch die relative Dominanz ganz bestimmter Fermentsysteme in den betreffenden Geweben

bedingt. Die Frage nach der Bildung bestimmter Steroide ist somit in erster Linie die Frage nach der Verteilung und relativen Konzentration von solchen Fermentsystemen in den Geweben (ZANDER₃).

So konnten BEYER und SAMUELS₁ bei ihren Untersuchungen feststellen, daß die 3- β -ol-Dehydrogenase in der Lage ist, die Vorstufe des Progesterons, das Δ^5 -Pregnen-3- β -ol-20-on in Progesteron zu verwandeln. In allen Geweben, in denen eine Progesteron- bzw. eine Steroidbildung stattfindet, konnte auch diese Dehydrogenase nachgewiesen werden, so im Corpus luteum, in der Placenta, in den Testes und in den Nebennieren (SAMUELS, HELMREICH, LASATER u. REICH₁). Nicht steroidbildenden Geweben fehlt dieses Ferment. Es ist für die Biosynthese der Steroidhormone bzw. des Progesterons von genereller Bedeutung. Andererseits besitzt das Progesteron neben seiner hormonellen Bedeutung eine wichtige Schlüsselstellung im Verlauf der Steroidbildung (ZANDER₄).

Wie nun ZANDER₅ andeutet, könnte man sich sehr gut vorstellen, daß alle Sexualhormone, von einer bestimmten Stammsubstanz (z.B. Cholesterin) ausgehend, fermentativ aufgebaut werden.

Cholesterin - die Stammsubstanz der Steroide.

R. ABDERHALDEN₂ sieht es in seinem Buch "Die Hormone" 1952 als ziemlich sicher an, daß das Cholesterin, welches in vitro als Ausgangssubstanz für die Herstellung der Steroidhormone benutzt wird, auch in vivo die Muttersubstanz der Steroide ist. Hierfür sprechen zahlreiche Befunde. Wohl der überzeugendste ist der von BLOCH₅ 1945 erbrachte

Nachweis, daß nach Verabfolgung von deuteriumhaltigen Cholesterin an schwangere Frauen im Harn deuteriumhaltiges Pregnandiol ausgeschieden wird, eine Verbindung, die das Stoffwechselendprodukt des Gelbkörperhormons und wahrscheinlich auch von gewissen Rindenhormonen darstellt. Nach STAUDINGER u. STOECK₅ muss der Übergang von Cholesterin in Progesteron nach BLOCH's Versuch als ein normaler Prozess angesehen werden.

Die Steroidbildung in der NNR.

Es ist bekannt, daß die NNR sehr viel Cholesterin enthält, welches nach einer Stimulierung der Rinde durch Corticotropin aus dieser weitgehend verschwindet (LONG, ABDERHALDEN₃). Daneben ist eine Abnahme des Ascorbinsäuregehaltes und eine Zunahme der Succinodehydrogenase-Aktivität in der NNR zu beobachten. Bei längerer ACTH-Behandlung sinkt auch der Cholesterinester-Gehalt des Serums (HAYANO u. Mitarb., HAINES u. Mitarb.₁, CONN u. Mitarb.).

R. ABDERHALDEN₄ vermutete, daß die NNR in massgebender Weise am Aufbau der Sexualhormone beteiligt sei, indem sie das Cholesterinmolekül modifiziere und die Keimdrüsen nur den oder die letzten Schritte der Hormonsynthese vollziehen würden. Diese Ansicht wird heute allgemein abgelehnt.

Bei Durchströmungsversuchen mit ¹⁴C-markiertem Cholesterin haben PINCUS u. Mitarb. ¹⁴C-haltige Corticosteroide erhalten. Andererseits entsteht Cholesterin in der Leber wie auch in der NN (wie bereits bei der Cholesterin-

Biosynthese erwähnt wurde) aus Acetat (Deuteroacetat, ^{14}C -Acetat). Ebenso geht sowohl in der durchströmten NN (PINCUS) als auch im überlebenden NN -Brei ^{14}C -Acetat in ^{14}C -Corticosteroide über (HAYNES, W.J. u.a.₂). Hiernach war es nach HECHTER₁ (1951) nicht sicher, ob die Biosynthese der Corticosteroide zwangsläufig über das Cholesterin verlaufen müsse, oder ob die Cholesterinbildung nur ein Nebenweg sei, und das Cholesterin vielleicht eine leicht verfügbare Steroidreserve darstelle. Beim Erwachsenen scheine das Cholesterin die Speicherform der Corticosteroide in der NNR zu sein. Auf diese Weise habe der Körper einen Vorrat, den er bei auftretenden Belastungen benutzen könne (HECHTER₂).

DOMENJOZ u.Mitarb. schreiben 1956, daß es nach OERTEL, HECHTER und PINCUS feststehe, daß neben der durch ACTH gesteuerten Steroidsynthese aus Cholesterin ein von diesem Hormon unabhängiger Syntheseweg bestehe, der nicht über das Cholesterin verlaufe. Danach seien Cholesterin und Ascorbinsäure in getrennten und voneinander unabhängigen Reaktionsstufen an der Steroidsynthese beteiligt. Das erkläre auch ihre Auffassung, daß die Depletion der Ascorbinsäure und des Cholesterins nicht durch ein gemeinsames Prinzip gesteuert werde..

OERTEL und HEIN₁ schliessen 1955 aus ihren Versuchsergebnissen, daß bei Ascorbinsäuremangel anstelle des unter normalen Bedingungen vielleicht bevorzugten Syntheseweges über Dehydroepiandrosteron nun das als "Depot-Vorstufe" der Cortine anzusehende Cholesterin in verstärktem Masse zur Synthese herangezogen, das ungenutzte Dehydroepiandrosteron aber vermehrt ausgeschieden wird. Das deutliche Absinken des Cholesterinspiegels in der Nebenniere skorbutischer Meerschweinchen scheine diese Annahme zu bestätigen (BANERJEE u.Mitarb., LIBRETTI u.Mitarb.).

Nach ROSENKILDE und SCHROEDER₂ soll unter In-vitro-Bedingungen Cholesterin zur Bildung der Corticosteroide nicht notwendig sein. Nach den heutigen Vorstellungen sei es aber immer ein Glied in der biosynthetischen Kette, die unter dem Einfluss des ACTH stehe. ACTH habe praktisch keinen Effekt auf Oxylierungsvorgänge, sondern stelle im wesentlichen nur Cholesterin für die weiteren Reaktionen bereit, vermutlich durch Abbau der Isooctylkette (HECHTER). Der genaue Wirkungsmechanismus des ACTH sei damit allerdings genauso unbekannt wie der aller tropen Hormone.

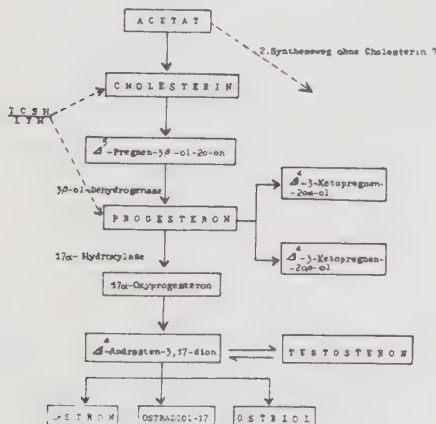
Die Steroidbildung in den Gonaden.

Die meisten und ausführlichsten Untersuchungen finden sich über die Biosynthese der Nebennierenrinden-Hormone. Hieraus lassen sich vielleicht gewisse Rückschlüsse auf die Biosynthese der Keimdrüsenhormone ziehen.

Die Untersuchungen von BLOCH, DAVIS und PLOTZ haben ergeben, daß eine Progesteronsynthese, ähnlich wie in der Nebennierenrinde, sowohl vom Acetat als auch vom Cholesterin ausgehen kann. Nach ZANDER₆ verläuft der Syntheseweg vom Acetat über das Cholesterin und Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on zum Progesteron. Beim Vergleich der Steroidbiogenese in der Nebennierenrinde und den Gonaden fällt der 2.Syntheseweg in der Nebennierenrinde auf. Vielleicht gibt es auch für die Gonaden die Möglichkeit einer Steroidbildung, die das Cholesterin nicht benutzt. Es würde dann das Cholesterin in Analogie zur Nebennierenrinde als sogenannte "Depot-Vorstufe" der Sexualhormone eventuell zu betrachten sein.

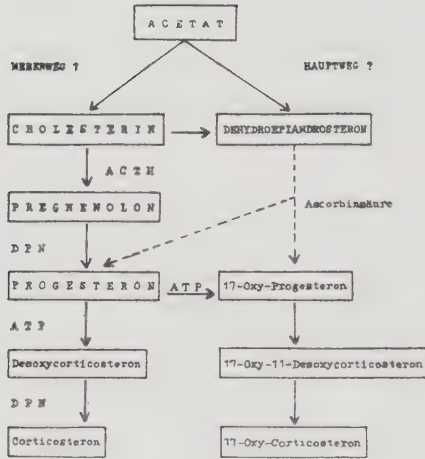
Die folgenden Abbildungen I und II sollen eine Vorstellung über den mutmasslichen Ablauf der Steroidbiogenese in den Gonaden und zum Vergleich in der Nebennierenrinde geben.

Die Abb. I, modifiziert nach ZANDER⁷, zeigt den Verlauf der Biosynthese der Gestagene, Androgene und Oestrogene in den Gonaden. Die Übergangspfeile entsprechen den verschiedenen Fermenten, von denen bisher die 3- β -ol-Dehydrogenase in allen steroidbildenden Geweben und die 17- α -Hydroxylase in der Nebennierenrinde, im Hoden und im Ovarialgewebe nachgewiesen werden konnten (ZANDER⁷, LYNN, SLAUNWHITE u. SAMUELS, SOLOMON u. Mitarb.¹).



Biosynthese der Gestagene, Androgene und Östrogene modifiziert nach J. Zander.

Abb. I



Mutmasslicher Ablauf der Steroidbiogenese in der
NNR modifiziert nach Hechter, Pincus, Oertel und Hein.

Abb. II

Die gonadotropen Hormone.

Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft unterscheidet man drei gonadotrope Hormone des Hypophysen-Vorderlappens.

- 1.) FSH (follicle stimulating hormone, Follikelreifungshormon, Prolan A oder Gonadotropin 1).
- 2.) ICSH (interstitial cell stimulating hormone oder LH = Luteinisierungshormon, Prolan B oder Gonadotropin 2).
- 3.) LTH (luteotrophic hormone, Luteotrophin oder Prolactin, Gonadotropin 3).

Ausserdem gibt es gonadotrop wirkende, z.T. nicht hypophysäre, Stoffe aus Harn und Serum.

- 1.) HMG (human menopause gonadotrophin oder castration gonadotrophin) aus dem HVL. Seine Hauptwirkung entspricht dem FSH und ICSH.
- 2.) HCG (human chorionic gonadotrophin oder Choriongonadotropin bzw. PU). Bildungsstätte ist das choriale Gewebe der Placenta. Seine Wirkung ist dem ICSH vergleichbar.
- 3.) PMS (pregnant mare serum bzw. Serumgonadotropin von trächtigen Stuten). Bildungsstätten sind die "endometrial cups". Wirkung entspricht der von FSH + ICSH, wobei die FSH Komponente zu überwiegen scheint.

(BUCHHOLZ₁).

Typische Ausfallerscheinungen hypophysektomierter Tiere liessen schon frühzeitig (1912) auf hormonelle Einflüsse der Hypophyse auf die Funktion der Keimdrüsen schliessen (ASCHNER). Bewiesen wurden diese durch erfolgreiche Implantation von frischen Vorderlappen an hypophysektomierten Ratten (SMITH₁) und Mäusen (ZONDEK). 1926 sprach SMITH₂ erstmalig von einer hypophysären Steuerung der Gonaden und

1928 wiesen ASCHHEIM und ZONDEK die ersten gonadotropen Hormone nach.

Noch 1938 war man nicht imstande, einzelne Gonadotropine voneinander zu differenzieren (SAUNDERS). Erst in den folgenden Jahren gelang es, die physiologischen und biochemischen Unterschiede, sowie die Bildungsorte der einzelnen gonadotropen Wirkstoffe zu unterscheiden. Sie sind voneinander abgrenzbar (JUNKMANN₁), wenn auch von einer wirklichen Reindarstellung im chemischen Sinne bisher allerdings noch nicht die Rede sein kann (WERTH₁). Die bis jetzt dargestellten Präparate werden sich mit verbesserten chemischen Methoden wahrscheinlich noch weiter reinigen lassen (MORRIS).

Chemische handelt es sich bei den Gonadotropinen um Proteohormone, die einen bestimmten Prozentsatz an Hexosen und Aminohexosen enthalten (Glykoproteide). Der luteotrophe Faktor stellt eine Ausnahme dar, da LTH weder Hexosen noch Aminohexosen und auch keine Sulfhydrylgruppen hat (WERTH₂). FSH und LH sind gut wasserlöslich, LTH ist kaum wasserlöslich (OBER₁).

Nach JOHNSON₁ wäre es auch möglich, daß die Gonadotropine selbst keine Eiweißkörper sind, sondern in Form von gonadotropaktiven Gruppen (vielleicht als Polypeptide) an Proteine locker gekoppelt sind.

Nach Untersuchungen von SELYE₁ und ZONDEK u. Mitarb. sollen die Gonadotropine in ihrer ursprünglichen Form, d. h. ohne Abänderung ihrer chemischen Struktur am Erfolgsorgan zur Wirkung kommen.

Hochgereinigte LH-Präparate wurden bereits 1940 dargestellt, FSH-Präparate erst 1949 und später (OBER₂). Im Jahre 1937 konnte von WHITE u. Mitarb.₁ das Prolactin (LTH)

in kristalliner Form gewonnen werden.

Der Nachweis der gonadotropen Stoffe erfolgt im Blut und Harn, durch biologische und z.T. auch durch chemische Teste (HINSBERG₂, OBER₃, ZANDER₈, JUNKMANN₂). Prolaktin ist ausserdem in der Milch laktierender Frauen (ZANDER₉), in der Hypophyse, Placenta (JUNKMANN₃), in der Leber (REIHER₁) etc. zu finden. Nach JOHNSON₂, SEGALOFF₁, STAHN u. Mitarb. soll eine vollkommene Trennung von FSH und LH im Harn nicht gelingen. Nach VINCKE besteht durchaus die Möglichkeit, daß es sich hier um eine einheitliche gonadotrope Substanz handelt. BUCHHOLZ₂ ist der gleichen Meinung oder hält es andererseits für möglich, daß FSH und ICSH während des Cyclus immer im gleichen Verhältnis erscheinen.

Die gonadotropen Hormone besitzen wahrscheinlich keine Geschlechtsspezifität, kommen also bei Mann und Frau, ebenso bei männlichen und weiblichen Tieren, vor (OBER₄). Eine biologische Prüfung kann ebensogut am männlichen wie am weiblichen Tier erfolgen.

Artspezifische Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung und in der Molekülgröße finden sich beim LH (ABDERHALDEN₅) und insbesondere beim LTH. Die luteotropen Hormone verschiedener Tierarten, z.B. vom Rind und Schaf, unterscheiden sich in ihrem Tyrosingehalt (LI, LYONS u. EVANS), die Tryptophanwerte schwanken je nach der Bestimmungsmethode. Auch in Bezug auf die Löslichkeitsverhältnisse fanden sich Unterschiede (LI, LYONS u. EVANS).

Immunologisch zeigt LTH keine spezies-spezifischen Unterschiede, wogegen sich FSH und LH von verschiedenen Tieren immunologisch eindeutig trennen lassen.

Gewisse Unterschiede in der Funktion bei verschiedenen Tiergruppen zeigen sich beim luteotropen Hormon (LTH).

So fördert das LTH bei der Taube die Entwicklung der Kropfdrüse und die Bildung der Kropfmilch (Taubenkropftest für LTH), während es beim Säugetier für die Bildung und Aufrechterhaltung der Funktion des Corpus luteum sowie für die Laktation von Bedeutung ist (ABDERHALDEN₆). Beim Säugetier interessiert ferner die von REISS hervorgehobene Reduktion der Fettdepots durch LTH, eine Anschauung, die allerdings nicht unwidersprochen blieb (JUNKMANN₄). LTH ist weiter verantwortlich für die Auslösung der Brut- und Mutterinstinkte bei Vögeln, aber auch bei anderen Tieren, z.B. beim Juwelfisch (VOSS₁). Ebenso scheint bei Säugetieren, wenigstens bei der Ratte, die Auslösung des mütterlichen Verhaltens durch das luteotrophe Hormon möglich zu sein (RIDDLE, LAHR u. BATES₁), wenn es auch nicht an gegenteiligen Versuchsergebnissen fehlt. LTH-Wirkungen finden sich schon bei Amphibien und beim Molch (VOSS₂).

Der Bildungsort der Gonadotropine im Hypophysen- vorderlappen.

Die Zellen im Hypophysenvorderlappen (HVL) werden nach ihrer verschiedenen Färbbarkeit und Granulierung in acidophile, basophile und chromophobe Zellen unterteilt. In der Nomenklatur von ROMEIS, der die Kresazan-Färbung benutzte, werden die acidophilen Zellen als α -, die basophilen als β - und die chromophoben als γ , δ und ϵ -Zellen bezeichnet. Nach biometrischen Messungen (Zellinhalt im Verhältnis zu Kerngrösse und Cytoplasma etc.) entwickeln sich aus bestimmten chromophoben Zellen die acidophilen, daraus die basophilen Zellen, daneben soll es auch eine direkte Abzweigung der basophilen von den chromophoben

Zellen geben (CONTIER). Es wird vermutet, daß die chromophoben, basophilen und acidophilen Zellen gemäss der sogenannten unitaristischen Theorie nur verschiedene Entwicklungs- und Sekretionsstadien der gleichen Zelle darstellen (WERTH₃).

MEYER und MC SHAN₂ konnten aus isolierten Granula ein vorwiegend ICSH-haltiges Gonadotropin gewinnen, und nehmen an, daß die granulierten Zellen die eigentlichen Hormonbildner sind. HERLANT hält es andererseits für möglich, daß die chromophoben Zellen den üblichen Hormonbedarf liefern, während die granulierten nur bei Mehrbeanspruchung in Aktion treten.

WOLFE₁ unterscheidet eine Ribonuklease - positive und eine Ribonuklease - negative Basophilie, die einer verschiedenen chemischen Zusammensetzung und unterschiedlichen Produkten entspricht.

Trotz aller histochemischer und histologischer Methoden liess sich die Gonadotropinbildung bisher nicht sicher in bestimmten Zellen des Hypophysenvorderlappens lokalisieren, und es scheint mit den heutigen Mitteln eine weitere Differenzierung zunächst jedenfalls nicht möglich (BARGMANN).

Mit Hilfe der PAS (= periodic - acid Schiff) - Reaktion sollen sich die Glucoproteide (FSH, LH und Thyreotropin) in bestimmten Zellen des HVL darstellen lassen (LADMAN, WERTH₄). Nach ABDERHALDEN₇ wird FSH in den basophilen, LH und LTH in den acidophilen Zellen gebildet. SCHOOLEY und RIDDLE lokalisieren die LTH-Bildung in die acidophilen Zellen, während DAWSON und WHITE₂ die karminophilen Zellen (eine Untergruppe der acidophilen Z.) als LTH-Bildner bezeichnen. Diese karminophilen bzw. orangeo-

philen Zellen (LACOUR) entsprechen wahrscheinlich dem α_2 - Typ von KRACHT und den ϵ - Zellen von ROMEIS. Dagegen vermutet KRACHT die FSH und ICSH-Bildung in sogenannten δ_1 und δ_2 - Zellen.

Nach WERTH₅ kommen die basophilen Zellen für die Bildung und Sekretion von FSH, die eosinophilen wahrscheinlich für ICSH und die karminophilen für die Bildung des LTH in Frage.

Es gibt nach Untersuchungen von FRIEDGOOD und DAWSON₁, WOLFE₂ und CATCHPOLE dem Cyclus entsprechende Veränderungen an den HVL-Zellen. So finden sich z.B. bei Katzen und Kaninchen im Anoestrus keine granulierten acidophilen Zellen, dagegen aber im Cestrus und maximal vermehrt erkennbar nach dem Koitus. Etwa 6 Stunden nach dem Koitus sind sie wieder degranuliert.

In der Rattenhypophyse ist die Anzahl der acidophilen Zellen ziemlich konstant (geringe ICSH-Bildung, keine deutliche Luteinphase, falls kein Koitus stattfindet), die basophilen Zellen nehmen im Cestrus etwas zu, verlieren in dieser Phase ihre Granula, die sie im Prooestrus wieder anreichern (WOLFE₂).

Nach der Kastration tritt bei der Ratte eine starke Vermehrung der basophilen, beim Menschen nach SEELY₃ eher der acidophilen Zellen ein, ausserdem regelmässig bei allen Tieren eine Gewichtszunahme des HVL (WERTH₆).

In der Gravidität soll eine Bildung von sogenannten Schwangerschaftszellen (nach ROMEIS sind es die γ -Zellen) und gleichzeitig eine Grössenzunahme der Hypophyse eintreten (SEVERINGHAUS, FLODERUS). Nach FRIEDGOOD und DAWSON₂, DESCLIN findet sich zu dieser Zeit bei Katzen, Ka-

nen und Ratten eine starke Zunahme der karminophilen Zellen mit reichlicher Granulabildung. Mit Eintritt der Laktation tritt in diesen eine spontane Degranulierung ein, was für eine verstärkte LTH-Sekretion spricht.

Der Blutspiegel der Geschlechtshormone hemmt bzw. fördert die HVL-Zellen. Bei künstlicher Zuführung von Sexualhormonen gilt die Regel, daß kleine, physiologische Dosen fördern und grosse Dosen hemmen.

Oestrogen in kleinen Dosen stimuliert die acidophilen und hemmt die basophilen Zellen, in grossen Dosen erfolgt die Hemmung beider Zellarten (WERTH₇).

Das Vorkommen von luteotropem Hormon im Hypophysenvorderlappen der verschiedenen Tiere (z.B. im EVL vom Schaf, Rind, Maus, Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen, Katze, von Fischen, Amphibien, Reptilien) ist sehr unterschiedlich. Doch unterscheiden sich nicht nur die HVL der verschiedenen Tierarten sehr wesentlich in ihrem LTH-Gehalt, sondern auch innerhalb der gleichen Art gibt es starke individuelle Schwankungen in Abhängigkeit vom Alter, vom Geschlecht und von dem physiologischen Entwicklungszustand. Im allgemeinen ist der LTH-Gehalt beim Weibchen höher als beim Männchen, nur das Meerschweinchen macht hier eine Ausnahme. Abhängig vom physiologischen Zustand des Tieres finden sich bei der brünstigen Katze z.B. höhere Werte als bei dem nicht brünstigen Tier. Während der Trächtigkeit ist der LTH-Gehalt bei allen Tierarten nicht wesentlich erhöht, steigt aber nach der Geburt recht unvermittelt zu einem Maximum an, um dann, trotz fortgesetzter Laktation, langsam wieder abzusinken (VOSS₃, JUNKMANN₅).

REECE und TURNER₁ fanden (1937) den LTH-Gehalt pro mg Hypophyse bei verschiedenen Tierarten in folgender Weise abnehmend (TE / mg Frischhypophyse):

a) Weibchen

Milchkuh	0,80
Meerschweinchen	0,52
Fleischkuh	0,48
Ratte	0,47
Kaninchen	0,42
Maus	0,25
Katze in Brunst	0,22
Katze außerhalb der Brunst	0,06

b) Männchen

Meerschweinchen	0,34
Ratte	0,14
Kaninchen	0,07
Kater	0,037

(Tabellen nach REECE u. TURNER₁)

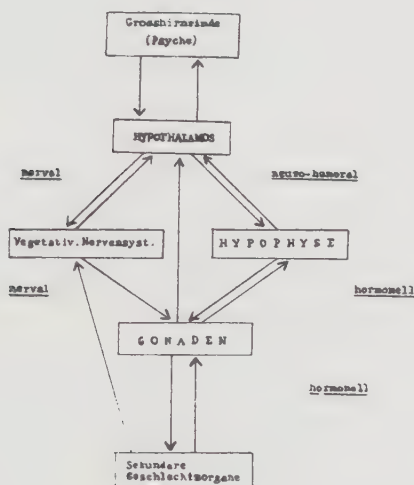
Unter verschiedenen physiologischen Bedingungen konnte folgender LTH-Gehalt der Hypophyse der Maus festgestellt werden (HURST und TURNER):

<u>Physiologischer Zustand</u>	<u>LTH in IE/mg Hypophyse</u>
Normale Männchen	0,006
Virginelle Weibchen 21,3 g	0,010
Kastrierte Weibchen	0,010
10-19 Tage gravide Weibchen	0,021
2 Tage laktierende Weibchen	0,031
10 Tage " "	0,021
21 Tage " "	0,013

(Tabelle nach HURST und TURNER)

Das Hypothalamus - Adenohypophysen - Gonaden - System.

Der Hypophyse übergeordnet ist der Hypothalamus, dazu kommt der Einfluss von Grosshirnrinde (Psyche) und vegetativem Nervensystem. Das folgende Schema (Abb. III), modifiziert nach ABDERHALDEN₈, soll diese wechselseitigen Beziehungen zum Ausdruck bringen.



Die Beziehungen zwischen Grosshirn (Psyche), Hypothalamus, vegetativem System und vegetativem Nervensystem (modifiziert nach Abderhalden).

Abb. III.

Wie die Signalübermittlung zwischen Hypothalamus und Adenohypophyse zustande kommt, ist bis jetzt noch ungeklärt. Im

Vordergrund steht die Theorie einer Neurosekretion des Hypothalamus, speziell des Tuber cinereum, die sogenannte neurohormonale Theorie bzw. neurohumorale Reaktionskette von HARRIS₁. Als Vermittler dieser Beziehungen kommt das hypothalamische Pfortadersystem in Frage, die Art des "Transmitters" (Neurohormons) ist noch nicht bekannt (LABHART₁, HARRIS₂). Man vermutet sogar, daß die Gonadotropine hypothalamischen Ursprungs sein könnten (BUCHHOLZ₃). Die neurale Theorie wird dagegen meist abgelehnt, da es zwischen Hypophysenvorderlappen und Hypothalamus keine durchgehenden nervösen Verbindungen gibt (TÖNDURY₂). Eine nervale Übertragung kann nur bis zum Hypophysenstiel erfolgen, von dort humorale Weiterleitung über die Portalgefäße.

Nach SAWYER, MARKEE u. Mitarb. gibt es wahrscheinlich einen kombinierten adrenergisch-cholinergischen Übertragungsmechanismus, der einerseits durch elektrische Reizung sowie durch adrenergisch-cholinergische Mittel stimulierbar ist, und andererseits durch adrenolytische sowie cholinblockierende Drogen zu unterbrechen ist.

Eine Lokalisation des Steuerungszentrums der Adenohypophyse im Hypothalamus ist bisher nur für gewisse Tierpezies mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit und nur für deren gonadotrope Funktionen gelungen. Es scheint, daß bei der Ratte zwei Sexualzentren bestehen:

- 1.) Ein Zentrum im Tuber cinereum, dessen Zerstörung eine vollständige Gonadenatrophie bei beiden Geschlechtern hervorruft.
- 2.) Ein Zentrum in der Gegend des Chiasma opticum, dessen Zerstörung beim Rattenweibchen einen Daueröstrus mit Verschwinden der Corpora lutea hervorruft (TÖNDURY₃).

Der Beweis für das Vorhandensein der Sexualzentren im Hypothalamus gelang HOHLWEG und JUNKMANN₁ sowie HARRIS₃ u.a. mit der Methode der umschriebenen, gezielten Elektrokoagulation. Nach HILLARP kann man im Steuerungszentrum ein Zentrum für FSH und eines für ICSH unterscheiden.

Neben diesen beiden Sexualzentren, die das Hypophysen-Gonaden-System überwachen, soll noch ein Erotisierungszentrum im Hypothalamus bestehen. Bei Tierversuchen kam es nach bestimmten Läsionen im Hypothalamus zum Ausfall des Geschlechtstriebes, ohne daß sich am Hoden bzw. Ovar des Versuchstieres irgendwelche Veränderungen zeigten. Ähnliche Erscheinungen hat man auch beim Menschen beobachtet (HOHLWEG₂).

Nach Tierexperimenten soll der weibliche Hypothalamus im Gegensatz zum männlichen die Fähigkeit besitzen, rhythmische bzw. periodische Funktionen zu entwickeln, wogegen der Hypophysenvorderlappen und das Ovar nur als untergeordnete, plastische Gewebe zu betrachten sind, die von sich aus diese Periodik nicht entwickeln können (HARRIS₄, PFEIFFER₁). Wie weit die tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen bzw. auf die Frau übertragen werden können, weiss man noch nicht.

Der Hypothalamus wird heute als zusätzliches Steuerorgan für die Adenohypophyse angesehen, die im Gegensatz zur Neurohypophyse auch unabhängig vom Hypothalamus Hormone produzieren kann (LABHART₂). Andererseits entfalten transplantierte Hypophysen nur dann ihre volle Wirkung, wenn sie Anschluss an das hypothalamische Pfortadersystem gewinnen (KÄSER). Möglicherweise kommen der Hypophyse jedoch gewisse autonome regulatorische Fähigkeiten zu, so in Bezug auf die Hemmwirkung durch die sekundären Hormone. Eine Hemmwirkung

der Oestrogene auf den Hypothalamus, welcher einen östrogensensiblen Rezeptor haben soll, tritt nach WESTMANN nur bei intakter Hypophyse bzw. bei intakter Verbindung zum Hypophysenvorderlappen ein.

Eine Hemmung durch die Sexualhormone kann nach LABHART einmal durch eine direkte Einwirkung auf den Hypophysenvorderlappen und zum anderen durch eine Einwirkung sowohl auf den Hypothalamus als auch auf den HVL zustande kommen.

Der gonadotrope Einfluss des Hypophysenvorderlappens auf die Gonaden setzt das Vorhandensein von Follikeln mit mindestens zwei Lagen Granulosazellen voraus (Primordialfollikel vor der Hohlraumbildung) (LANE, PFEIFFER₂), frühere Entwicklungsstadien stehen nicht unter hypophysärer Kontrolle (HISAW u. ASTWOOD). Diese Follikel können dann in den Zustand der Vollreife (Follikelreifung, Follikelsprung, Gelbkörperbildung) überführt werden. Ein gewisser Einfluss des HVL besteht schon vor der Geschlechtsreife, die volle Wirkung tritt aber erst mit der Geschlechtsreife in Erscheinung. (SEITZ-AMREICH)

In der früh-infantilen Periode ist im allgemeinen eine Stimulierung durch gonadotrope Hormone unwirksam. Diese sogenannte refraktäre Periode reicht bei der Ratte, welche vorwiegend untersucht wurde, vom 1. bis etwa zum 10. - 12. Lebenstag. Eine absolute Refraktärperiode soll es bei fast allen Tierarten geben. Die dem gonadotropen Reiz entsprechende Reagibilität des Gewebes ist in der früh-infantilen Periode noch nicht ausgebildet. Reizbarkeit und Cholesterinspeicherungsvermögen treten ungefähr gleichzeitig auf. In welchem System, dem der Enzyme oder dem der nervalen Versorgung der Zelle, diese Eigenschaften verankert sind, kann vorerst noch nicht entschieden werden (WERTH₈).

Bei Tieren, die nur zu bestimmten Jahreszeiten Brunst zeigen, produziert die Hypophyse nur zu diesen Zeiten grössere Mengen von Gonadotropinen (ABDERHALDEN₉). Hierbei soll der wichtigste Faktor für die periodische Bildung dieser Hormone nach BENOIT das Licht sein. Nach Durchschneidung der Sehnerven bleibt die Stimulierung des HVL und damit auch die der Keimdrüsen aus, das Brunststadium tritt nicht ein (HILL und PARKES).

Die menschliche Hypophyse besitzt in der Kindheit nur eine geringe gonadotrope Aktivität, die in den Jahren der Geschlechtsreife stark ansteigt, um mit der Menopause oder nach der Kastration noch höhere Werte zu erreichen. Höchstwahrscheinlich geht sie erst im hohen Alter zurück (OBER₅).

Die Wirkung der Gonadotropine, insbesondere des
Luteotrophins, auf das Ovar.

Im Jahre 1928 stellten STRICKER und GRUETER ein lactogenes Prinzip im Hypophysenvorderlappen fest. RIDDLE u. Mitarb.₂ gaben diesem Hormon wegen seiner Bedeutung für die Milchdrüse den Namen Prolactin, andere bezeichneten es als Galaktin (TURNER u. Mitarb.) oder Mammotropin (LYONS u. Mitarb.). Im Jahre 1937 wurde das Hormon von WHITE₃ in kristalliner Form aus HVL-Extrakten gewonnen. ASTWOOD und FEVOLD weisen 1939 zum ersten Mal in einer Arbeit auf die Bedeutung des Prolactins als 3. gonadotropes Hormon, als sog. luteotropher Faktor, hin. Ausführlichere Untersuchungen und Berichte folgen in den nächsten Jahren von ASTWOOD₁, EVANS u. Mitarb.₁, MEYER u. MC SHAN₃ u.a.

ASTWOOD₁ (1941) konnte bei hypophysektomierten Ratten die durch die Injektion von Gonadotropin erzeugten Corpora lutea nur durch die Gabe von LTH funktionell wirksam erhalten. EVANS u. Mitarb.₁ (1941) erzielten durch tägliche LTH-Injektionen bei erwachsenen und infantilen Rattenweibchen mit physiologisch und experimentell erzeugten Corpora lutea eine Progesteronwirksamkeit dieser Gelbkörper, wobei sie die Placentombildung als Test benutzten. Diese Placentomreaktion als Folge der Progesteronwirkung fand man auch bei adrenal- und hypophysektomierten Rattenweibchen, aber nicht bei ovariectomierten. Hieraus schloss man auf die indirekte Wirkung des LTH's über die Corpora lutea, besonders, da sich u.a. in den Ovarien hypertrophische Corpora lutea fanden.

In den folgenden Jahren stellte man fest, daß die luteotrophe Wirkung des LTH sich nicht in gleicher Weise wie bei den Ratten bei den anderen Tieren findet. So weist MAYER 1951 darauf hin, daß sich die bei Ratten und Mäusen bewiesene luteotrophe Wirkung des LTH's nicht bei Kaninchen zeigen lässt. Ebenso wenig gelang BRYANS 1951 dieser Beweis beim Rhesusaffenweibchen. Auch für den Primaten und Menschen liess sich bis heute die luteotrophe Bedeutung des Prolactins nicht sicher bestätigen, wogegen man eine luteotrophe Wirkung des HCG's festgestellt zu haben glaubt (ZANDER₁₀).

SEGALOFF u. Mitarb.₂ (1951) haben nach Injektion von HCG bei Frauen eine vermehrte Ausscheidung von Prolactin bzw. LTH beobachtet. Man hält es für möglich, daß bei der Frau die Prolactin-Bildung in der Hypophyse durch HCG stimuliert wird, daß also endogen gebildetes LTH an dem luteotropen Effekt des HCG beteiligt ist. Diese Theorie scheint sich nach neueren Untersuchungen (REIHER₂) zu bestätigen.

FRIED und RAKOFF (1952) fanden eine Kombinationswirkung von HCG und LTH bei der Frau, und nach LYON sollen neueste Untersuchungen dem LTH beim Menschen doch die Fähigkeit zusprechen, die Funktion des Corpus lut. zu verlängern. RAKOFF gelang durch tägliche Gaben von 400 E. LTH in der letzten Cyclushälfte bei der Frau die Verlängerung der Corpus luteum-Phase. WHITE₄ konnte eine positive Wirkung von LTH bei Frauen bei drohendem Abort oder bei Menorrhagie zeigen.

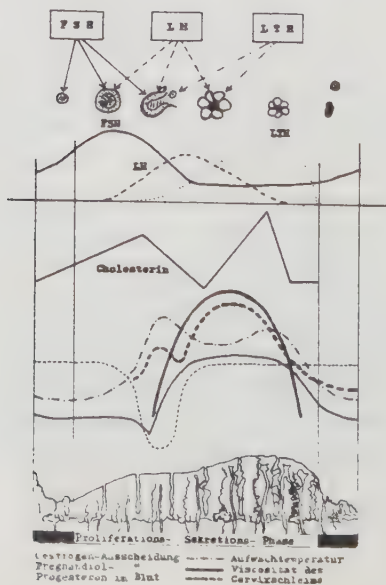
In diesem Zusammenhang sind auch die Beobachtungen von COPPEDGE u. SEGALOFF₁ (1951) von Interesse. Sie sahen eine erhöhte LTH-Ausscheidung im Harn bei der normalen Frau in der Luteinphase des Cyclus, andererseits besonders niedrige LTH-Werte im Harn von Frauen mit Leiomyomen des Uterus, die mit einer Progesteron-Insuffizienz in Zusammenhang gebracht werden. Diese beiden Beobachtungen sind möglicherweise erste objektive Hinweise auf eine luteotrophe Wirkung des Prolaktins beim Menschen.

Bei Ratten hat das luteotrophe Hormon erwiesenermassen die Fähigkeit, die unter dem Einfluss des luteinisierenden Hormons gebildeten Corpora lutea funktionsfähig zu erhalten. Es induziert und erhält somit indirekt die Progesteronsynthese (ZANDER₁₁).

LTH kann folgendermassen in ein Wirkungsschema der gonadotropen Hormone eingeordnet werden: (Hypothetische Erklärung der gonadotropen HVL-Funktionen)

Zunächst leitet FSH die Follikelreifung und ein geringes Follikelwachsen ein, danach bewirken kleine LH-Mengen die Oestrogenabsonderung. Das Follikelwachstum wird stärker. Mit steigender Oestrogenwirkung kommt es zu einem Abfall des FSH zugunsten

einer vermehrten LH - und LTH - Bildung. Die Ovulation und Entwicklung eines Corpus luteum mit Progesteronsekretion sind die Folge. ICSH (LH) soll dabei unter wahrscheinlicher Zwischenschaltung oder Mitwirkung einer im Interstitium stimulierten Androgenbildung die Höhlenbildung, Ovulation und Luteinisierung des Follikelapparates beeinflussen, während LTH für die Synthese und Sekretion von Progesteron verantwortlich sein soll (ELERT). Kurz vor der Ovulation findet sich im sprungreifen Graaf'schen Follikel schon eine gewisse Progesteronsekretion. Mit Rückbildung des Corpus lut. kommt es wieder zur verstärkten FSH-Absonderung. In diesen Funktionskreis mit eingeschlossen sind das Fermentsystem und der Cholesterinstoffwechsel des Ovars (OBERG, BUCHHOLZ₄). Abbildung IV gibt hierzu eine schematische Darstellung.



In der Abb. IV sind die Beziehungen zwischen den HVL-Hormonen, den sekundären Geschlechtshormonen, dem "reaktiven Material" = Cholesterin im Follikel und Corpus luteum und den Veränderungen des Endometriums während eines normalen Cyclus bei der Frau schematisch dargestellt. Es handelt sich bei dieser Darstellung nur um Verlaufskurven, quantitative Rückschlüsse lassen sich hieraus nicht ziehen (modifiziert nach WERTH₉, LEWIN₁, MC KAY u. ROBINSON₁, OBER₇).

Eine LTH-Bildung findet sich bereits im letzten Abschnitt der Follikelwachstumsphase, sein physiologisches Maximum liegt in der Luteinphase, welche durch den Abfall der LTH-Sekretion beendet wird (WERTH₁₀). Für den Abfall der LTH-Sekretion gibt es nach ASTWOOD₂ drei Erklärungen:

- 1.) Erschöpfung der Hypophyse.
- 2.) Begrenzte Lebensdauer des Corpus luteum, zur Aufrechterhaltung sind weitere Einflüsse, wie Gravidität etc., erforderlich.
- 3.) Oestrogene als Stimulans für die LTH-Bildung und Sekretion. Absinken des Oestrogenspiegels, Verschiebung des FSH/ICSH Quotienten zugunsten von ICSH hat ein Sistieren der LTH-Produktion zur Folge.

Die humorale bzw. hormonelle Regulation des Adenohypophysen - Gonadensystems (unter Einschliessung des Hypothalamus) erfolgt anscheinend, wie auch bei vielen anderen endokrinen Drüsen, nach dem aus der Technik bekannten Rückkopplungsprinzip (LABHART₄).

MEITES und TURNER₁ fanden bei Meerschweinchen eine Zunahme des LTH-Gehaltes in der Hypophyse in Abhängigkeit von der Menge der zugeführten Oestrogene. Das gleiche sahen REECE und TURNER₂ bei der Ratte. Progesteron wirkt dagegen

hemmend (SELYE u. Mitarb.₃). In der Schwangerschaft soll HCG stimulierend auf die LTH-Ausscheidung der Hypophyse wirken (SEGALOFF u. Mitarb.₃).

Der LTH-Gehalt der Hypophyse ist von dem Oestrogen/Progesteron-Quotienten abhängig (MEITES u. TURNER₂). Demgemäss werden bei allen cyclisch ovulierenden Tierarten Schwankungen im LTH-Gehalt der Hypophyse im Rahmen des Cyclus zu erwarten sein. Dieses konnte für die Rattenhypophyse nachgewiesen werden, und ebenso will man es auch beim Menschen beobachtet haben (LEWIN u. Mitarb.₂, COPPEDGE u. Mitarb.₂) (s. Abb. IV).

Die Hypophyse der cyclisch oestrierenden Ratte zeigt physiologischerweise den höchsten LTH-Gehalt im Östrus, also z.Z. einer maximalen Oestrogenproduktion, den niedrigsten im Metöstrus, d.h. zur Zeit des Oestrogenabfalls im Blut (REECE u. TURNER₃).

Beim Menschen findet man den höchsten LTH-Gehalt am Ende der Luteinphase (nach LEWIN₃, WERTH₁₁, s. Abb. IV). Nach EHRHARDT u. VOLLER zeigt der LTH-Gehalt im Blut während des Cyclus der Frau zwei Maxima, eines z.Z. des Follikelsprungs, ein anderes z.Z. des Menstruationsbeginns.

Im Harn von normalen Frauen erreicht die LTH-Ausscheidung ihren Höhepunkt nach der Ovulation, dabei finden sich niedrige praeovulatorische Werte (VOSS₄). In der Schwangerschaft steigen die LTH-Werte im Harn allmählich an, nach der Geburt kurzdauernder Anstieg bis zu einem Maximum, anschliessend langsames Absinken (VOSS₄, MEITES u. TURNER₃).

Die Abb. V gibt uns ein Bild über den LTH-Gehalt der Hypophysen verschiedener Tierarten während der Schwangerschaft und der Laktation (nach MEITES u. TURNER₃).

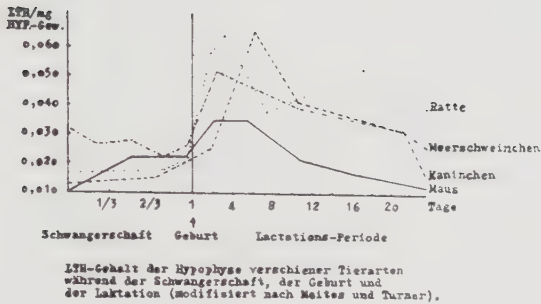


Abb. V

Die Tabelle S. 37 erläutert die Wirkungsspezifität der Gonadotropine auf die Ratte. Sie zeigt, daß LTH allein sowohl bei infantilen als auch bei hypophysektomierten Ratten wirkungslos ist (JUNKMANN₆).

Allen Schwankungen der LTH-Sekretion durch den HVL folgen bei Vorhandensein der übrigen gonadotropen Hormone, Änderungen der Höhe der Progesteron-Synthese bzw. Sekretion im Follikel, Corpus luteum und in der Placenta.

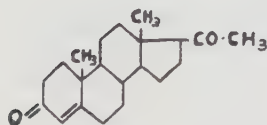
Die Wirkungsspezifität der Gonadotropine auf die Ratte.

	<u>FSH</u>	<u>ICSH</u>	<u>FSH+ICSH</u>	<u>LTH</u>	<u>HCG</u>	<u>PMS</u>
<u>Infant.weibl.</u> <u>Ratte</u>						
Oestrus	+++	+++	+++	---	+++	+++
Uterus	+++	+++	+++	---	+++	+++
Follikel	+++	+	+++	---	++	+++
Corpus lut.	++	+++	+++	---	+++	+
Interstitium	-	+++	+++	---	+++	+++
Ovargröße	+	+++	+++	---	+++	+
<u>Hypophysekt.</u> <u>weibl.Ratte</u>						
Oestrus	---	---	+++	---	+	-
Uterus	---	---	+++	---	+	-
Follikel	+++	---	+++	---	++	-
Corpus lut.	---	---	+++	---	+	-
Ovargewicht	---	+++	+++	---	+	-
<u>Infant.männl.</u> <u>Ratte</u>						
Samenblase	---	+++	+++	---	+++	+++
Spermiogenese	+++	++	+++	---	+++	+++
Interstitium	---	+++	+++	---	+++	+++
Hodengröße	+	++	++	---	++	++
<u>Hypophysekt.</u> <u>männl. Ratte</u>						
Samenblase	---	+++	+++	---	++	++
Spermiogenese	+++	+	+++	---	++	++
Interstitium	---	+++	+++	---	+++	+++
Hodengröße	+	+	+++	---	+	+

Die gestagenen Hormone.

Im Jahre 1934 haben BUTENANDT und WESTPHAL das Progesteron erstmalig chemisch rein dargestellt und seine Konstitution ermittelt (Δ^4 - Pregnen - 3, 20 - dion ; $C_{21}H_{30}O_2$; Molekulargewicht 314,5) (ABDERHALDEN₁₀). Im gleichen Jahr wurde das gestagene Hormon unabhängig voneinander in vier Laboratorien aus den Corpora lutea von Schweineovarien isoliert, 1949 aus denen des Wales. In Nebennieren-Extrakten konnte es 1938 nachgewiesen werden, während die Gewinnung aus Placenta-Extrakten erst viel später gelang (ROSENKILDE u. SCHROEDER₃).

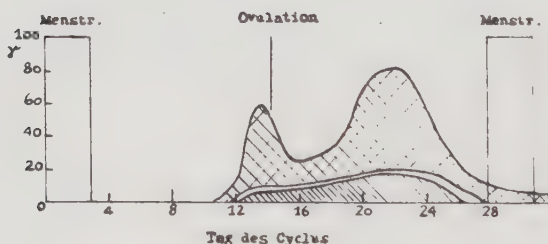
Die Darstellung des Progesterons erfolgt jetzt allgemein aus Cholesterin (vorher aus Stigmasterin, Pregnandiol u.a.) (SEITZ-AMREICH₂ 1953). DIRSCHERL und HANUSCH konnten in einer Stufe aus Cholesterin Cholestenon gewinnen, aus welchem durch eine weitere Oxydationsreaktion die gesamte Seitenkette bzw. ein Teil davon abgesprengt wird, wodurch nebeneinander Androstendion und Progesteron entstehen.



Progesteron

Die bisher herrschende Ansicht, daß das Progesteron das einzige natürliche Gestagen sei, ist überholt (ZANDER₁₂). 1954 konnte man im Laboratorium der Kaufmannschen Klinik aus Placenta, Corpora lutea und sprungreifen Follikeln neben Progesteron eine weitere Substanz isolieren, von der man in den folgenden Jahren feststellte, daß es sich um gestagen wirksame Metaboliten des Progesterons (4 -3-Ketopregnen-20-ol-Gesamtfraktion) handelt (ZANDER₁₅).

Danach enthalten Placenta, Corpora lutea und sprungreifer Follikel also drei Verbindungen mit gestagener Aktivität, das Progesteron (Δ^4 -Pregnen-3,20-dion), Δ^4 -Pregnen-3on-20 α -ol und Δ^4 -Pregnen-3on-20 β -ol. (Abb. VI nach ZANDER₁₅).



Die gestagen wirksamen Steroide im sprungreifen Graaf'schen Follikel u. im Corpus luteum der Frau während des Cyclus. Progesteron: Oberes Feld mit gekreuzten Linien. Δ^4 -3-Ketopregnen-20-ol (Gesamtfraktion): Unteres Feld mit einfachen Linien. (Nach Zander).

Abb. VI

Die Gestagene sind Stoffe, die speziell der Schwangerschaft und ihrer Vorbereitung dienen. Progesteron hat ausserdem eine zentral angreifende, erregungssteigernde Wirkung, z.B. bei der Auslösung von psychischen Brunstzeichen beim Hamsterweibchen, und eine temperatursteigernde Wirkung (Messung der sog. Basaltemperatur) (OBER₈, BUCHHOLZ₅, HOHLWEG₃).

Der Ort der Progesteronsynthese.

Das Progesteron wird vorzugsweise im Gelbkörper von seinen Granulosaluteinzellen, im sprungreifen Graafischen Follikel, hier sollen es die Thecazellen sein (MC KAY₂ u.a.), ferner in der NNR, in der Placenta und vielleicht auch in den Zwischenzellen des Hodens gebildet (STAUDINGER₆, OBER₉).

Sowohl beim Menschen als auch beim Tier konnte schon vor der Ovulation im sprungreifen Graafischen Follikel Progesteron nachgewiesen werden (EVANS u. Mitarb.₂, HOFFMANN, ZANDER₁₃), Beobachtungen am Kaninchen sprechen dafür, daß die Progesteronbildung mit dem Impuls zur Ovulation beginnt (FORBES). Es spielt möglicherweise beim Zustandekommen der Ovulation eine wesentliche Rolle (KAUFMANN₁, BUCHHOLZ₆). Nach EVERETT₁ begünstigt das Progesteron bei erhöhtem Oestrogenspiegel die Ovulation, während bei niedrigem Oestrogenspiegel die Ovulation durch Progesteron verschoben wird. Bei der Frau finden sich etwa zwei Tage vor der Ovulation grössere Mengen Progesteron und Δ^4 -3-Ketopregnen-20-ol (Gesamtfraktion) im Graafischen Follikel, während das Corpus luteum die grösste Gestagenbildung zwischen dem 7. und 8. Tag nach der Ovulation erreicht (ZANDER₁₄).

Wenige Tage nach Beginn der Menstruation enthält das Corpus luteum noch geringe Progesteronmengen. In älteren Corpora lutea ist kein Progesteron mehr nachweisbar. Die Progesteronbildung erreicht also in der Mitte der Gelbkörperphase ihren Höhepunkt und geht von da ab langsam zurück (ZANDER₁₅) (Abb. VI S.39).

Über die Biosynthese des Progesterons in der Placenta und in den Corpora lutea liegen nur vereinzelte Untersuchungen vor. Ein erster Hinweis auf die Entstehung aus Cholesterin waren u.a. die Befunde von BLOCH 1945. Injiziert man graviden Frauen radioaktiv markiertes Acetat oder Cholesterin, so findet man im Harn radioaktiv markiertes Pregnandiol (BLOCH, DAVIS u. PLOTZ). Man hat aus diesen Versuchen abgeleitet, daß Progesteron, ebenso wie die Nebennierenrinden-Steroide, aus Acetat bzw. Cholesterin entsteht. Weiter haben Versuche mit markierten Substanzen gezeigt, daß Progesteron in der Placenta aus Cholesterin und Δ^5 -Pregnenolon entstehen kann (SOLOMON u. Mitarb.).

Die Progesteronbildung im Corpus lut.graviditatis.

DAVIS, PLOTZ u.Mitarb. haben aus Versuchen mit markiertem Acetat und Cholesterin gefolgert, daß das Corpus lut. graviditatis bis zum Ende der Schwangerschaft Cholesterin bildet. Sie halten es aus diesem Grund für möglich, daß es auch bis zum Ende der Schwangerschaft Progesteron bildet, und lehnen die These von der Progesteronbildung durch das Corpus lut. grav. bis zum 3. Schwangerschaftsmonat ab. PLOTZ₁ konnte die Biosynthese von Cholesterin

im Schwangerschaftsgelbkörper bis zur 19. Schwangerschaftswoche nachweisen.

In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von KAUFMANN₂ sehr interessant, der eine relativ hohe Progesteronkonzentration im Corpus lut. grav. am Ende der Schwangerschaft gefunden hat, die die Konzentration in allen untersuchten Placenten übertraf. Untersuchungen von ZANDER₁₆ haben gezeigt, daß der Progesterongehalt in einem Corpus lut. grav. des 2. bis 3. Monats gegenüber Gelbkörpern aus der 2. Cyclushälfte nicht erhöht ist. Progesteron ist noch im 10. Schwangerschaftsmonat in ziemlich hoher Konzentration im Corpus lut. grav. nachweisbar.

Die Progesteronsynthese in der Placenta.

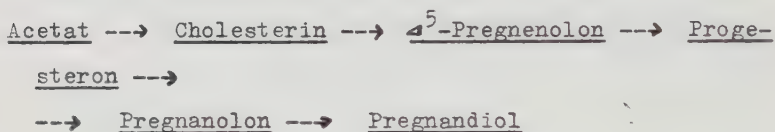
Der Gehalt an Progesteron in der Placenta nimmt vom 2. bis 10. Schwangerschaftsmonat laufend zu. Die Konzentration ist im 2. und 3. Schwangerschaftsmonat höher als in den späteren Monaten. Die Placenta soll vom Beginn der Schwangerschaft an eine erhebliche Bedeutung als Progesteronbildner haben, dagegen das Corpus lut. grav. nur in den allerersten Tagen und Wochen (ZANDER und MÜNSTERMANN).

PLOTZ u. Mitarb.₂ (1956) konnten in ihren Untersuchungen zeigen, daß Cholesterin auch in der Placenta während der Frühschwangerschaft synthetisiert wird. Weitere In-vitro-Versuche von PLOTZ u. Mitarb. ergaben, daß die Placenta noch wenige Wochen vor Ende der Schwangerschaft in der Lage ist, Cholesterin aus Acetat zu synthetisieren. Danach steht für die Progesteronsynthese in der Schwanger-

schaft im Corpus luteum und in der Placenta lokal gebildetes Cholesterin und Plasmacholesterin zur Verfügung.

Nach PLOTZ₃ (1956) ist der Nachweis für die Umwandlung des Cholesterins in Progesteron durch Versuche in vivo noch nicht erbracht worden. Doch haben Versuche in vitro gezeigt, daß die Synthese des Progesterons aus Cholesterin und anderen Vorstufen möglich ist.

PLOTZ gibt folgenden Reaktionsablauf für den Progesteron-Auf- und Abbau in der Schwangerschaft:



ZANDER₁₇ (1957) zeichnet nach neueren Forschungsergebnissen, vorwiegend aus In-vitro-Untersuchungen, folgende Reaktionskette für die Biosynthese der Geschlechtshormone auf:



In-vivo-Untersuchungen haben wahrscheinlich gemacht, daß die Biosynthese beim Menschen in der gleichen Weise verläuft (ZANDER₁₇)(s.auch Abb. I).

Das Ausgangsmaterial für die Biosynthese des Progesterons ist demnach, wie bei den Nebennierenrinden-Steroiden, das Cholesterin bzw. Acetat. Ob die Biosynthese grundsätzlich über das Cholesterin verläuft, ist auch hier, wie

bei den NNR-Steroiden, nicht ganz klar (ZANDER₁₇).

Der Nachweis von Progesteron im Blut und
von Pregnan diol im Harn.

Über die Progesteronbildung liessen sich im Blut bisher nur auf Grund von Bestimmungen mit biologischen Testen (Hooker-Forbes-Test und Clauberg-Test) Aussagen machen. Seit kurzer Zeit gibt es aber auch eine chemische Bestimmungsmethode für Progesteron im Blut. Die Ergebnisse der chemischen und biologischen Bestimmungen stimmen z.T. nicht überein, die Werte bei den biologischen Testen liegen teilweise höher (ZANDER₁₈).

Die Messung der Pregnan diolausscheidung (Stoffwechselendprodukt des Progesterons) im Harn gibt in quantitativer Hinsicht grössenordnungsmässig Anhaltspunkte über die Höhe der Progesteronsynthese.

Progesteron erscheint im biologischen Test bereits vor der Ovulation kurzfristig im Blut, den höchsten Spiegel beobachtet man aber in der 2. Cyclushälfte. Es ist nicht gesichert, ob es während oder nach der Menstruation ganz verschwindet. Pregnan diol wurde bisher meist nur z.Z. eines funktionierenden Corpus luteum nachgewiesen, gelegentlich aber auch vor der Ovulation (OBER₁₀). (s. Abb. IV S. 33 und Abb. VI S. 39).

Der einfache Nachweis einer Progesteronbildung durch die Messung der Aufwachttemperatur hat in den vergangenen Jahren in Bezug auf die Fortpflanzung eine ausserordentliche klinische Bedeutung gewonnen (ZANDER₁₉).

Intrazellulärer Nachweis der Geschlechtshormone
oder ihrer Vorläufersubstanzen.

Es ist bis jetzt noch nicht gelungen, die Geschlechtshormone physikalisch - chemisch oder histochemisch intrazellulär sichtbar zu machen. Aber mit Hilfe der Untersuchung auf doppelbrechende Substanzen vor und nach Acetonextraktion der Schnitte, der Fluoreszenz und mikrospektrographischer Analyse der emittierten Wellenlängen, sowie chemischer Reaktionen wie der Phenylhydrazinmethode (Schultzsche Reaktion) oder der Schwefelsäurereaktion, welche die Anwesenheit eines Steroids mit ungesättigtem Charakter anzeigt, gelingt es, die Steroidhormone bzw. ihre Vorläufersubstanz (die sog. "positive Substanz" = Cholesterin) mit grosser Wahrscheinlichkeit im Gewebe zu lokalisieren. Eine genaue quantitative Bestimmung ist hierbei allerdings nicht möglich, sondern nur eine Mengenschätzung (WERTH₁, EVERETT₂).

Nach entsprechenden Untersuchungen von DEMPSEY und BASSET am Rattenovar (und von MC KAY und ROBINSON₃ am menschlichen Ovar) zeigt diese "positive Substanz" = Cholesterin stets wiederkehrende cyclusmässige Veränderungen der Konzentration auf (s. Abb. IV). Sie ist zur Zeit des Follikelsprungs in mässiger Menge in der Theca interna vorhanden, geht mit dem Follikelsprung zurück und ist 36 bis 48 Stunden nach diesem kaum mehr nachweisbar. Im Corpus luteum erscheint sie dann wieder und nimmt laufend zu, bis das Corpus luteum vorwiegend aus positivem Material zu bestehen scheint. Cholesterin findet sich nach diesen Untersuchungen im Rattenovar in der Theca interna und in den Luteinzellen, niemals aber in der Granulosa

des Follikels. Ein Vergleich der cyclusmässigen Cholesterin-Schwankungen im Ovar mit der Steroid-Ausscheidung im Harn ergab Übereinstimmung (MC KAY u.ROBINSON).

Andere Untersuchungen galten der Bedeutung der Gonadotropine für die Bildung und Bereitstellung des Baumaterials für die Geschlechtshormone, insbesondere für das Progesteron.

Nach CLAEISSON u.Mitarb. mobilisiert PMS die Vorläufersubstanz der Ovarialhormone, während HCG sie wieder zur Anlagerung bringen soll. J. und H.M.TEPPERMAN^{2,3} nahmen zunächst an, daß die Gonadotropine die Androgenproduktion auf dem Wege über die Cholesterinester auslösen und daß FSH entweder die Veresterungsrate beeinflusst oder aber die Bereitstellung der Bausteine aus dem Blut bewerkstelligt, während ICSE für die Synthese des Hormons selbst sorgt. Nach Wiederholung ihrer Untersuchungen mit gereinigten Gonadotropinen im Jahre 1952 kamen sie zu der Ansicht, daß ICSE den Cholesterinester-Gehalt der Testes von Ratten erhöhen, jedoch LMTH die Ausschüttung derselben verursachen würde. Gleichzeitig würde die Testosteron- bzw. Progesteron-Produktion ansteigen.

RENNELS stellte andererseits fest, daß HCG sowie PMS zum raschen Schwinden der "positiven Substanz" im Interstitium der Testes führen, auch bei hypophysektomierten Ratten, welche noch für die Dauer von vier Wochen nach der Hypophysektomie mit positivem Material beladen sind, jedoch komme es bei den letzteren nicht zur Sekretion von Geschlechtshormonen, was in Bezug auf das LTH wichtig sei.

Ein weiterer Befund von RENNELS ist für uns von Interesse. Er fand bei Ratten, denen vor dem 10. Lebenstag

regelmässige Oestrogene zugeführt wurden, keine normale Entwicklung der Ovarien, u.a. enthielten die Zellen weder Cholesterin noch Plasmalogen. Das Ovar war demnach in einem Zustand wie bei einem hypophysenlosen Tier, d.h. wie bei mangelnder Gonadotropinwirkung.

Besonders interessant sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von EVERETT³, der sich speziell mit dem Cholesterin- und Cholesterinester-Gehalt der Corpora lutea des Rattenovars beschäftigt hat. Danach ist eine Cholesterineinlagerung nur unter dem Einfluss der Hypophyse möglich, wobei der wirksame Faktor das ICSH ist. Nach der Hypophysesektomie kann ICSH allein das Anlagerungsvermögen allerdings nicht wiederherstellen, zusätzlich ist hier LTH erforderlich. Bei zu grossen Dosen von LTH kommt aber wiederum keine Cholesterineinlagerung zustande, sondern findet bei entsprechenden Voraussetzungen eine Hormonsekretion statt. EVERETT schliesst aus seinen Versuchen, daß die Cholesterin-Speicherung bei der Ratte vom ICSH / LTH - Quotienten abhängt. Er gibt hiernach folgende Erklärung für die cyclischen Abläufe an den Gonaden:

Während des Diöstrus besteht keine wesentliche Progesteronsekretion, demnach kann die luteotrophe Stimulierung nur gering sein. Das progressive Anwachsen der Cholesterin-Speicherung in dieser Phase bezieht EVERETT demnach auf ICSH. Am Ende des Diöstrus wird der ICSH/LTH-Quotient hoch, im Proöstrus sinkt er ab, da jetzt die LTH-Produktion ansteigt. Dem parallel geht die Mobilisierung von Cholesterin im Corpus luteum, gleichzeitig wird biologisch die Progesteron-Wirkung erkennbar. Sinkt der LTH-Spiegel nun wieder ab, so geht die Progesteronsekretion zurück und Cholesterin kann wieder angelagert werden.

Für den Wirkungsmechanismus der Gonadotropine führt WERTH₁₃ drei Wirkungsphasen an:

- 1.) Die Bereitstellung von Energie, die einmal über die Beeinflussung des fermentativen Systems der Gonadenzellen, zum anderen durch eine vermehrte Blutzufuhr geschieht. Diese Phase der Stimulierung soll vom FSH abhängig sein.
- 2.) Die Heranschaffung oder Synthese von Baumaterial für die Hormonbildung, also von Cholesterin oder Cholesterinestern. Dieser Vorgang steht mit grosser Wahrscheinlichkeit unter dem Einfluss von ICSH, wobei die Fermente der Phosphorylierung eine Rolle spielen. Das Ausmass der Materialbeschaffung soll weitgehend abhängig von der vorausgegangenen FSH-Wirkung sein.
- 3.) Die Umwandlung der bereitgestellten "potentiellen" Energie in "kinetische" Energie, d.h. die eigentliche Synthese der Geschlechtshormone und ihre Sekretion. Für die Sekretionsfähigkeit des entsprechenden Gewebes ist LTH erforderlich, wahrscheinlich auch für die Synthese, jedenfalls ist das beim Progesteron möglich.

Die Bedeutung der Fermentsysteme in den Gonaden.

Es ist bekannt, daß die gonadotropen Hormone in Beziehung stehen zu bestimmten Fermentsystemen der Gonaden. Bei allen Vorgängen in den Gonaden spielen die Fermente eine wichtige Rolle, so auch bei der Biosynthese des Progesterons. So konnten BEYER und SAMUELS₂ zeigen, daß die

3 β -ol-Dehydrogenase in der Lage ist, die Vorstufe des Progesterons, Δ^5 -Pregnen-3- β -ol-20-on in Progesteron zu verwandeln. Diese Dehydrogenase findet man in allen Geweben, in denen eine Progesteronbildung (bzw. Steroidbildung) stattfindet.

Eine ähnliche Bedeutung hat die Succinodehydrogenase, deren Aktivität vom jeweiligen Funktionszustand des Corpus luteum abhängt (STAUDINGER₇).

Die Adenosintriphosphatase (ATP-ase) spielt eine Rolle im Lipidstoffwechsel. Man nimmt an, daß sie bei der Bildung und Anhäufung des Vorläufers des Progesterons, des Cholesterins, eine wichtige Funktion erfüllt (BIDDULPH, MEYER, MC SHAN). So weist ein sezernierendes Corpus luteum am wenigsten Ferment auf, während das ruhende bzw. weniger sezernierende Corpus luteum den höchsten Aktivitätsgrad der ATP-ase zeigt.

Weiter wären da die Phosphatasen zu beachten, die nach STAFFORD u.a. möglicherweise zur Lösung von Esterbindungen bei Substanzen nötig sind, die nur in Form von Phosphorsäureestern die Zellmembranen zu passieren vermögen (z.B. die Bausteine der Steroidhormone, das Cholesterin). Andere Fermente wären die Malonsäure-Dehydrogenase, die Cytochromoxydase etc.

Eine wichtige Aufgabe bei der Progesteronsynthese hat die Bernsteinsäuredehydrogenase. Die für die Progesteronsynthese benötigte Energie soll aus der Oxydierung der Brenztraubensäure zu Kohlendioxyd und Wasser bereitgestellt werden, und zwar über den Krebs-Cyclus. Die Bernsteinsäuredehydrogenase soll hierbei den Oxydationsprozeß katalysieren. Das LTH aber soll die Aktivität oder die Konzentration des energieliefernden Fermentes dirigieren,

welches im Rahmen der oxydativen Prozesse des Krebs-Cyc-
lus eine Rolle spielt (MEYER, MC SHAN, ERWAY₄). Man
schliesst heute aus der Bernsteinsäuredehydrogenase-Akti-
vität direkt auf die sekretorische Aktivität des Corpus
luteum. Hochaktives Luteingewebe, wie es in der Schwanger-
schaft vorhanden ist, weist auch eine hohe Bernsteinsäu-
redehydrogenase-Aktivität auf, während man bei Diöstrus-
Ratten nur eine geringe Aktivität fand. Hier scheint das
Luteingewebe nicht sehr aktiv zu sein (MEYER, MC SHAN,
ERWAY). Nach MEYER u. Mitarb. kann man bei hypophysektomierten Ratten durch LTH die Bernsteinsäuredehydrogenase-Aktivität wieder steigern, soll aber die Werte der Schwangerschaft bzw. der Stillperiode nicht voll erreichen.

Beiträge zum Verhalten des Cholesteringehaltes
des Ovars unter dem Einfluss von Prolaktin und
Choriongonadotropin.

Der vorliegenden Arbeit liegen folgende Fragen zugrunde:

- 1.) Hat das Choriongonadotropin (HCG) einen Einfluss auf den Cholesteringehalt des Ovars?
- 2.) Hat das Luteotrophin (LTH) einen Einfluss auf den Cholesteringehalt des Ovars?
- 3.) Haben HCG und LTH, wenn sie gemeinsam zugeführt werden, einen Einfluss auf den Cholesteringehalt des Ovars?

Die Untersuchungen wurden an hypophysektomierten weiblichen Ratten (Wistar-Stamm) durchgeführt, um den Einfluss der körpereigenen Hypophyse auf das Ovar auszuschalten. Durch eine hormonelle Vorbehandlung mit Choriongonadotropin (HCG) und Oestradioldipropionat vor der Hypophysektomie wurden die Tiere in den Zustand der Scheinschwangerschaft versetzt. Während des Stadiums der Scheinschwangerschaft wurde dann die Wirkung von HCG, LTH und HCG + LTH gemeinsam in drei Versuchsgruppen beobachtet.

Als Kontrolle dienten zwei Gruppen nicht hypophys-ektomierter Tiere, von denen die eine unbehandelt blieb und die andere die gleiche hormonelle Vorbehandlung mit Choriongonadotropin und Oestradioldipropionat erhielt wie die Gruppen des Hauptversuchs. Als zusätzliche Kontrolle wurde noch eine Gruppe trächtiger Tiere nach den gleichen Bedingungen untersucht und die Ergebnisse mit denen der

oben genannten Gruppen verglichen.

Im einzelnen wurde demnach von folgenden Versuchsansätzen ausgegangen:

Versuchsansatz I.

Gruppe 1 = 1. Kontrollgruppe (unbehandelte, nicht hypophysektomierte, nicht pseudogravide Tiere).

Versuchsansatz II.

Gruppe 2 = 2. Kontrollgruppe (nicht hypophysektomiert, pseudogravide, mit HCG und Oestradioldipropionat vorbehandelte Tiere).

Versuchsansatz III.

Gruppe 3 = 3. Kontrollgruppe (unbehandelte, nicht hypophysektomierte, trächtige Tiere).

Versuchsansatz IV.

Gruppe 4 = Hypophysektomierte Tiere, hormonell vorbehandelt, pseudogravide. Nach der Hypophys-ektomie weitere Zufuhr von HCG.

Versuchsansatz V.

Gruppe 5 = Hypophysektomierte Tiere, hormonell vorbehandelt, pseudogravide. Nach der Hypophys-ektomie weitere Zufuhr von LTH.

Versuchsansatz VI.

Gruppe 6 = Hypophysektomierte Tiere, hormonell vorbehandelt, pseudogravide. Nach der Hypophys-ektomie weitere Zufuhr von HCG + LTH gemeinsam.

Die Veränderungen des biochemisch bestimmten Cholesteringehaltes des Ovars in den einzelnen Gruppen wurden miteinander und mit den Werten aus den Kontrollgruppen verglichen. Es lief im Rahmen der Untersuchungen eine Kontrolle völlig normaler Tiere, sowie eine weitere trächtige Tiere, um die Veränderungen gegenüber der physiologischen Schwangerschaft feststellen zu können.

Bei unseren Untersuchungen gingen wir von der bekannten Tatsache aus, daß Cholesterin als Vorläufersubstanz des Progesterons gilt. Nicht bekannt dagegen ist die Frage, ob die Cholesterinmenge im Ovar, wie man vermuten kann, ebenfalls bestimmten, cyclischen Regulationen unterliegt. Die eigene Arbeitshypothese bestand in der Frage, ob Choriogonadotropin (HCG) oder Luteotrophin (LTH) oder aber beide Substanzen gemeinsam einen Einfluss auf den Cholesterin-Gehalt des Ovars haben.

Die Durchführung der Untersuchungen erfolgte nach den oben bereits erwähnten Gesichtspunkten und mit den erforderlichen Kontrollen.

Experimenteller Teil.

Vorbereitung der Tiere:

In unseren Versuchsreihen verwendeten wir unter homologen Bedingungen 130 - 180 g schwere weibliche Wistar-Ratten eines reingezüchteten Stammes. Während des Versuches wurden die Tiere hormonfrei gefüttert.

Die Hypophysektomie wurde nach der parapharyngealen Methode in Äthernarkose durchgeführt (WEISSCHÄDEL). Die relativ

hohe Mortalität bei den hypophysektomierten Tieren lässt sich in unserem Falle wahrscheinlich auf die hier erforderliche lange Überlebenszeit zurückführen. Nach der Hypophysektomie wurde den Tieren noch 3 Tage lang die nach der Versuchsanordnung erforderlichen Hormone gespritzt. Die Ovariectomie wurde mit Auftreten des Diöstrus (Zeichen eines funktionierenden Gelbkörpers) durchgeführt. Hierbei war festzustellen, daß Tiere, die nur Prolaktin erhielten, sofort in den Diöstrus kamen, während bei den mit Choriongonadotropin + Prolaktin behandelten Tieren der Diöstrus erst einige Tage später eintrat. Praktisch bedeutete das, daß die Ovariectomie erst am 5. bis 6. Tag nach der Hypophysektomie erfolgen konnte, daß also ein bestimmter Zeitfaktor vorhanden ist, dessen Ursache zunächst noch nicht begründet werden kann.

Ovariectomie:

Nach Tötung der Ratten mit Nembutal wurde das Abdomen durch einen Medianschnitt eröffnet. Beide Ovarien wurden dann sorgfältig vom Uterushorn abgetrennt und zur chemischen Untersuchung entnommen.

Das Körpergewicht des jeweiligen Versuchstieres wurde am gleichen Tag vorher bestimmt.

Cholesterinbestimmung im Ovar:

Die Bestimmung des Cholesterins erfolgte nach einer Modifikation der kolorimetrischen Cholesterinbestimmung nach W.M. SPERRY und M. WELB.

Das entfernte Ovar wurde auf einem angefeuchteten Filterpapier sorgfältig von anhaftendem Fett und Bindegewebe

befreit, sofort in ein verschliessbares Wägegläschen überführt und gewogen. Anschliessend wurde das Ovar mit einer Spatelspitze Seesand (p.a.) und einigen Tropfen Aceton - absoluter Alkohol (1 : 1) in einem Zentrifugenglas gründlich zerrieben, nach Hinzufügen von 2 ccm Aceton - abs. Alkohol (1 : 1) im Wasserbad bis zum Aufkochen erhitzt und nach Abkühlen bei Zimmertemperatur zentrifugiert. Die überstehende Lösung wurde in ein 10 ccm Kölbchen abgegossen. Hinzufügen von 1 ccm Aceton - abs. Alkohol (1 : 1) zu dem Rückstand im Zentrifugenglas, erneutes Erhitzen im Wasserbad bis zum Aufkochen, Abkühlen bei Zimmertemperatur, Abzentrifugieren und Abgiessen in das 10 ccm Kölbchen. Der gleiche Vorgang wurde noch 2 x wiederholt. Zum Schluss wurde das Kölbchen mit Aceton - abs. Alkohol (1 : 4) auf 10 ccm aufgefüllt. Danach wurde filtriert und 3 ccm des Filtrats mit 3 Tropfen 50 %iger KOH gemischt und lose bedeckt 30 Minuten im Wasserbad auf 38° erwärmt. Dann wurde wieder abgekühlt, mit Aceton - abs. Alkohol (1 : 1) auf 6 ccm aufgefüllt, mit einigen Tropfen 10 %iger Essigsäure gegen Phenolphthalein neutralisiert, 3 Tropfen Essigsäure mehr zugegeben und mit 3 ccm Digitoninlösung (0,5 % Digitoninlösung in 50 %igem Alkohol) ausgefällt. Man mischte gründlich mit einem dünnen Glasstab, der in einem Reagenzglas aufbewahrt wurde, und liess gut verschlossen über Nacht bei Raumtemperatur stehen.

Der Niederschlag wurde 15 Minuten abzentrifugiert und die klare Lösung abgesaugt, indem man gegen eine gute Lichtquelle kontrollierte, daß keine Teilchen des Niederschlages mitgerissen wurden. Der Niederschlag wurde einmal mit 3 ccm reinem Äther gewaschen und dieser dann in einem mässig warmen Wasserbad vertrieben.

Zur Entwicklung der Farbe trocknete man bei 110 - 115° im Sandbad und löste in 3 ccm Eisessig auf, indem man nochmals 2 - 3 Minuten in dem Sandbad erwärmte. Anschliessend stellte man die Probe in ein Wasserbad von 25°. Nach Abkühlen der Gläser wurde 6 ccm Essigsäureanhydridreagenz hinzugegeben, gründlich mit dem Glasstab durchgemischt und eine halbe Stunde vor Licht geschützt stehen gelassen. Cholesterinstandardlösung, Leerwert.

Nach 30 Minuten erfolgte die Bestimmung der Extinktion im Stufophotometer (Filger S. 620) bei 2 cm Schichtdicke gegen eine Leerprobe, die unter den gleichen Bedingungen, jedoch ohne Ovarextrakt hergestellt wurde. Mittels der Extinktionswerte konnten die γ -Werte des Cholesterins aus der Eichkurve entnommen werden.

Einwirkung von Prolaktin und Choriongonadotropin auf den
Cholesteringehalt der Ovarien von hypophysektomierten
Ratten.

Arbeitsmethode:

Bei allen Tieren der Gruppen 1 - 6 wurde zunächst vor Beginn des Versuches der Diöstrus im Vaginalabstrich mikroskopisch getestet. Der Diöstrus war Ausgangspunkt für alle 6 Gruppen (Ovarektomie im Diöstrus).

Versuchsansatz I.

Gruppe 1 = 1. Kontrollgruppe. Verwendet wurden 10 nicht hypophysektomierte, unbehandelte Ratten mit einem Körpergewicht zwischen 130 bis 180 g. Testung des Diöstrus durch Kontrolle des Vaginalabstriches. Am Tage des deutlichen Diöstrus erfolgte die Ovarektomie.

Ergebnisse:

Tabelle I.

Nr.	Gewicht d.Ratte in g	Ovar- gewicht in mg	Absolutes Cholesterin in γ	Relatives Chole- sterin in mg/100 g Ovargewebe
1	165	22,4 39,5	169,15 305,14	755,13 772,50
2	150	32,7 37,7	285,23 212,31	872,26 563,15
3	175	26,7 22,4	285,23 152,57	1068,27 681,11
4	180	55,4 34,8	285,23 321,72	514,85 924,48
5	160	49,4 32,2	494,19 212,31	1000,38 659,34
6	150	42,7 37,7	378,10 268,65	885,48 712,59
7	145	35,7 39,3	577,10 321,72	1616,52 818,62
8	140	40,7 44,4	285,23 305,14	700,81 687,25
9	175	48,2 54,4	338,30 321,72	701,86 591,39
10	145	27,9 38,4	202,32 235,48	725,16 613,22

In der Tab. I sind die Gewichte der Tiere, die Gewichte der beiden Ovarien betreffender Tiere, der absolute Cholesteringehalt in γ und der relative Cholesteringehalt in

mg/100 g Ovargewebe aufgezeichnet. Das kleinste Ovargewicht war 22,4 mg, das grösste 55,4 mg. Der Mittelwert betrug $38,13 \pm 9,4$ mg. Der Mittelwert des absoluten Cholesteringehaltes war $297,84 \pm 99,7\gamma$, die mittlere relative Cholesterinmenge 793,22 mg/100 g Ovargewebe. Die für das Ovargewicht und den Cholesteringehalt angegebene Schwankungsbreite wurde als die mittlere quadratische Abweichung des Einzelwertes nach der üblichen Formel errechnet.

Einen Überblick über die Beziehungen zwischen Ovargewicht, absoluten und relativen Cholestèringehalt gewinnen wir, wenn wir die obigen Werte der Tab. I nach steigendem Ovargewicht ordnen. In unserer Abbildung VII sind die Ovargewichte als Säulen und die zugehörigen absoluten Cholesterinwerte als gestrichelte, die relativen Cholesterinwerte als durchgezogene Kurve dargestellt. Der Maßstab für die Ovargewichte ist auf der linken Ordinate, derjenige für die beiden anderen Werte auf der rechten Ordinate angegeben, wobei die gleichen Zahlenwerte für die absolute Cholesterinmenge in γ und für die relative Cholesterinmenge in mg/100 g Ovargewebe gelten. Gleichzeitig ist noch der arithmetische Mittelwert des absoluten Cholesteringehaltes und die mittlere Schwankungsbreite dieses absoluten Cholesteringehaltes als gerade Linie eingezeichnet.

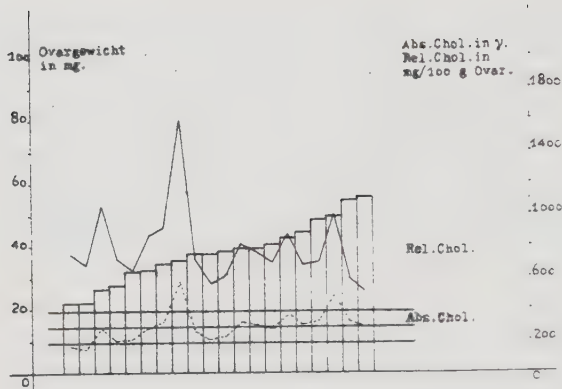
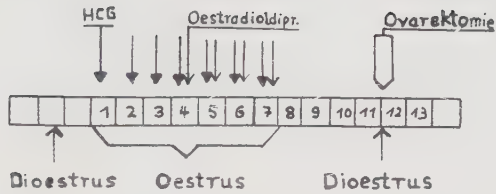


Abb. VII

Es ist zu erkennen, daß der absolute Cholesteringehalt mit steigendem Ovargewicht zunimmt. Die Schwankungen der relativen Cholesterinwerte sind durch die Schwankungen im absoluten Cholesteringehalt des einzelnen Ovars und durch die wechselnden Ovargewichte bedingt.

Versuchsansatz II.

Gruppe 2 = 2. Kontrollgruppe. 10 nicht hypophysektomierte Ratten mit einem Körpergewicht zwischen 130 - 180 g erhielten 7 Tage lang täglich 10 IE. HCG und ab 4. Tag zusätzlich 20 Mikrogramm Oestradioldipropionat für 4 Tage. Am 7. Tag nach der 1. Injektion ist nach einem normalen Oestrus mit einem funktionierenden Gelbkörper zu rechnen, was an der Muzifizierung des Vaginalepithels zu erkennen ist (Kontrolle am Zellabstrich aus der Vagina). Am Tage des deutlichen Diöstrus erfolgte die Ovariectomie.



Ergebnisse:

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tab. II zusammengestellt. Das kleinste Ovargewicht betrug 23,2 mg, das grösste 63,2 mg, der Mittelwert betrug $41,51 \pm 11,2$ mg. Der Mittelwert des absoluten Cholesteringehaltes in dieser Gruppe war $298,17 \pm 74,5\gamma$; der mittlere relative Cholesteringehalt $792,76$ mg/100 g Ovargewebe.

Nach der graphischen Aufzeichnung der Werte dieser 2. Gruppe (Abb. VIII) fällt hier der relative Cholesteringehalt mit steigendem Ovargewicht ab, während der absolute Cholesteringehalt sich konstant verhält. Auch hier folgen die relativen Cholesterinwerte den Schwankungen der absoluten Werte.

Tabelle II.

Nr.	Gewicht d. Ratte in g	Ovar- gewicht in mg	Absolutes Cholesterin in γ	Relatives Chole- sterin in mg/100g Ovargewebe
1	170	30,8 62,2	235,48 252,07	764,54 405,25
2	150	37,1 48,8	338,30 268,65	911,85 550,51
3	160	33,6 28,9	378,10 285,23	1125,29 986,95
4	180	32,7 35,8	285,23 235,48	872,26 657,76
5	165	44,8 44,9	321,72 414,59	718,12 923,36
6	140	36,6 36,3	252,07 321,72	688,71 886,28
7	140	47,8 63,2	235,48 235,48	492,65 372,59
8	150	54,4 47,9	305,14 169,15	560,91 353,13
9	165	28,0 23,2	494,19 378,10	1764,96 1629,74
10	155	41,2 52,0	235,48 321,72	571,55 618,69

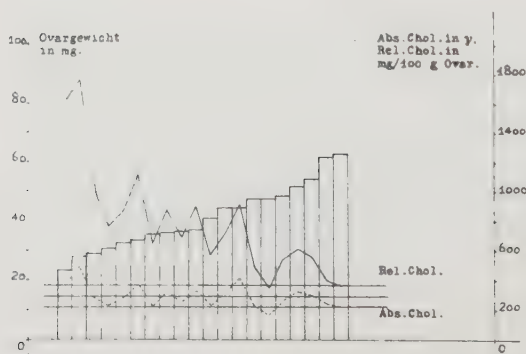


Abb. VIII

Versuchsansatz III.

Gruppe 3 = 3. Kontrollgruppe. Trächtige Tiere. In dieser Gruppe handelte es sich um 10 trächtige Ratten, deren 20 Ovarien auf den Cholesteringehalt untersucht wurden. Das durchschnittliche Körpergewicht lag höher als bei den vorigen Gruppen. Eine Unterscheidung zwischen Früh- und Spätträchtigkeit wurde nicht getroffen. Sicherung der Trächtigkeit erfolgte durch die Autopsie.

Ergebnisse:

Tabelle III.

Nr.	Gewicht d. Ratte in g	Ovar- gewicht in mg	Absolutes Cholesterin in γ	Relatives Chole- sterin in mg/100 g Ovargewebe
1	235	63,6	736,30	1157,70
		53,7	553,89	1031,45
2	160	31,3	620,22	1981,53
		37,5	338,30	902,13
3	235	56,3	321,72	571,43
		55,0	268,65	488,45
4	230	52,5	474,29	903,41
		42,4	268,65	633,60
5	280	61,4	577,10	939,90
		50,3	268,65	534,09
6	210	48,1	358,20	744,69
		53,8	378,10	702,78
7	200	77,2	394,69	511,25
		66,6	494,19	742,02
8	190	40,3	235,48	584,31
		32,1	394,69	1229,56
9	270	62,1	338,30	544,76
		50,5	338,30	669,90
10	260	71,0	597,02	840,87
		36,3	268,65	740,08

Die Tab. III zeigt die Ergebnisse der 3. Versuchsreihe. Das kleinste Ovargewicht war 31,3 mg, das grösste 77,2 mg, der Mittelwert betrug $52,1 \pm 12,8$ mg. Der Mittelwert des absoluten Cholesteringehaltes war $411,27 \pm 141\gamma$, der mittlere relative Cholesteringehalt 822,69 mg/100 g Ovargewebe.

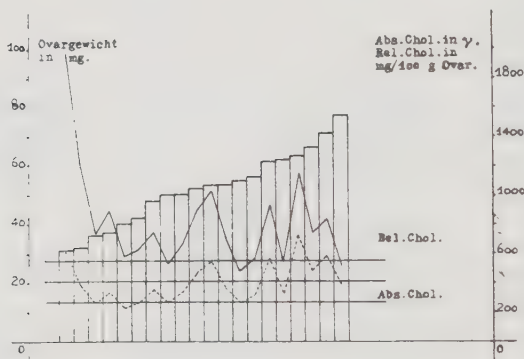


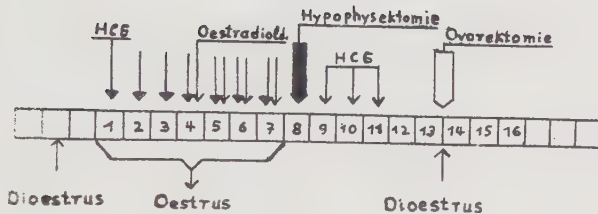
Abb. IX

In der graphischen Darstellung (Abb. IX) ist nur ein geringer Anstieg der absoluten Cholesterinwerte mit steigendem Ovargewicht feststellbar. Die Schwankungen der relativen Cholesterinwerte sind durch die Schwankungen der absoluten Cholesterinwerte und durch die Ovargewichte bedingt.

Die Gruppen 4, 5, 6 wurden vorbehandelt wie unter Versuchsansatz II angegeben, 7 Tage HCG und 4 Tage Oestradioldi-propionat. Am 8. Tage wurde bei diesen Gruppen die Hypophysektomie durchgeführt.

Versuchsansatz IV.

Gruppe 4 = Hypophysektomierte Tiere, hormonell vorbehandelt, pseudogravide. Den 10 Tieren dieser Gruppe wurde nach der Hypophysektomie für 3 Tage tgl. 10 IE. HCG zugeführt. Zum Zeitpunkt des folgenden Diöstrus erfolgte die Ovariectomie.



Ergebnisse:

Tabelle IV.

Nr.	Gewicht d.Ratte in g	Ovar- gewicht in mg	Absolutes Cholesterin in γ	Relatives Chole- sterin in mg/100 g Ovargewebe.
1	180	39,7 28,4	169,15 202,32	426,07 712,39
2	140	52,5 47,1	212,31 185,73	404,40 394,33
3	160	38,9 44,9	378,10 285,23	971,97 635,25
4	160	54,9 46,6	533,99 533,99	972,65 1145,90
5	135	28,9 19,3	338,30 152,57	1170,58 790,51
6	145	27,2 49,0	494,19 689,87	1816,87 1407,89
7	130	23,0 26,2	89,55 202,32	389,34 772,21
8	155	31,7 33,1	533,99 394,69	1684,51 1192,41
9	130	54,7 50,6	212,31 212,31	388,13 419,58
10	145	50,9 61,3	809,27 285,23	1589,92 465,30

Die Tabelle IV zeigt die Ergebnisse der 4. Versuchsreihe. Das kleinste Ovargewicht betrug 19,3 mg, das grösste 61,3 mg, der Mittelwert war $40,45 \pm 12,4$ mg. Der Mittelwert des

absoluten Cholesteringehaltes war $345,77 \pm 194,6\gamma$, der mittlere relative Cholesteringehalt $887,51 \text{ mg}/100 \text{ g Ovar- gewebe}$.

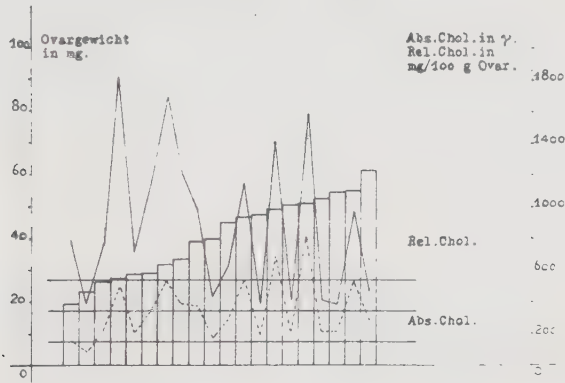
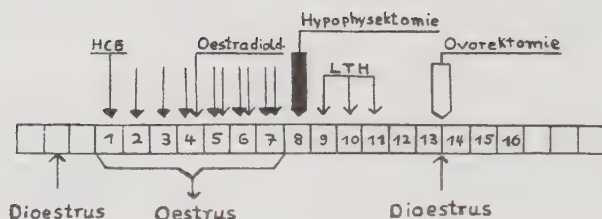


Abb. X

In der graphischen Darstellung zeigen sich hier sehr starke Schwankungen der relativen Cholesterinwerte, die durch die starken Schwankungen des absoluten Cholesteringehaltes und durch die Ovargewichte bedingt sind. Ein Anstieg oder Abfall des absoluten Cholesteringehaltes ist nicht festzustellen (Abb. X).

Versuchssatz V.

Gruppe 5 = Hypophysektomierte Tiere, hormonell vorbehandelt, pseudogravide. Diese Gruppe besteht aus 10 Tieren, die nach der Hypophysektomie für 3 Tage täglich 50 IE. LTH erhielten. Ovariectomie im folgenden Diöstrus.



Ergebnisse:

Tabelle V.

Nr.	Gewicht d. Ratte in g	Ovar- gewicht in mg	Absolutes Cholesterin in γ	Relatives Chole- sterin in mg/100 g Ovargewebe
1	150	29,5 39,5	212,31 305,14	719,69 764,76
2	130	43,2 48,5	434,49 414,59	1005,76 854,82
3	135	58,0 45,2	835,80 414,59	1441,03 917,23
4	145	35,8 35,6	252,07 268,65	704,10 754,63
5	150	46,0 35,0	577,10 285,23	1254,56 814,94
6	140	29,7 41,2	268,65 358,20	904,54 869,41
7	180	34,2 55,6	285,23 338,30	834,00 608,45
8	180	41,8 39,8	378,10 338,30	904,54 850,00
9	155	56,0 57,7	414,59 494,19	740,33 856,48
10	150	37,3 32,7	321,72 285,23	862,52 872,26

Die Tabelle V gibt die Ergebnisse der 5. Versuchsreihe wieder. Das kleinste Ovargewicht war 29,5 mg, das grösste 58,0 mg, der Mittelwert betrug $42,14 \pm 9,1$ mg. Der Mittelwert des absoluten Cholesteringehaltes war $374,12 \pm 138$, der mittlere relative Cholesteringehalt 876,70 mg/100 g Ovargewebe.

In der graphischen Darstellung (Abb. XI) steigen die absoluten Cholesterinwerte mit den zunehmenden Ovargewichten an. Die relativen Cholesterinwerte folgen den Schwankungen der absoluten und sind abhängig von den Ovargewichten.

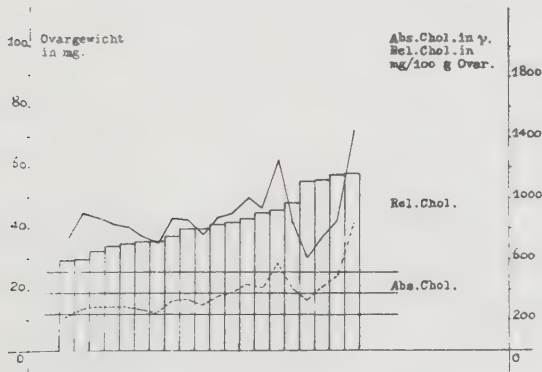
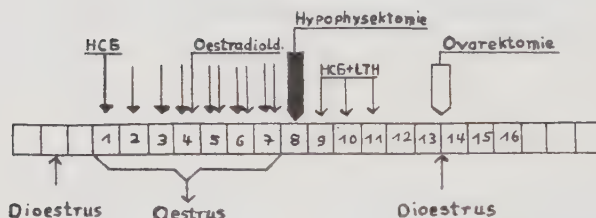


Abb. XI

Versuchsansatz VI.

Gruppe 6 = Hypophysektomierte Tiere, hormonell vorbehandelt, pseudogravide. Die Gruppe besteht aus 10 Tieren, die nach der Hypophysektomie für 3 Tage täglich sowohl 50 IE. LTH als auch 10 IE. HCG erhielten. Im folgenden Diöstrus erfolgte die Ovariectomie.



Ergebnisse:

Tabelle VI.

Nr.	Gewicht d. Ratte in g	Ovar- gewicht in mg	Absolutes Cholesterin in γ	Relatives Chole- sterin in mg/100 g Ovargewebe.
1	160	67,5 61,7	763,30 1028,17	1090,81 1666,40
2	175	72,9 76,9	888,87 414,59	1219,30 539,12
3	150	39,9 58,5	434,49 577,10	1088,94 986,49
4	160	57,8 62,6	414,59 474,29	717,28 757,65
5	135	31,5 31,3	285,23 268,65	905,49 858,30
6	130	30,1 35,2	252,07 169,15	837,44 480,53
7	135	61,9 53,9	394,69 285,23	637,62 529,18
8	170	43,1 46,3	252,07 414,59	584,84 895,44
9	145	41,1 34,7	135,98 321,72	330,85 927,14
10	150	35,6 38,9	338,30 135,98	950,28 349,56

Die Tabelle VI gibt die Ergebnisse der 6. Versuchsreihe wieder. Das kleinste Ovargewicht war 30,1 mg, das grösste 76,9 mg, der Mittelwert betrug $49,07 \pm 15,3$ mg. Der Mittelwert des absoluten Cholesteringehaltes war $411,10 \pm 237\gamma$, der mittlere relative Cholesteringehalt $817,63$ mg/100 g Ovargewebe.

Die graphische Darstellung (Abb. XII) zeigt einen Anstieg der absoluten und relativen Cholesterinwerte mit steigendem Ovargewicht. Die Schwankungen der relativen Cholesterinwerte sind durch die Schwankungen der absoluten Werte und durch die Ovargewichte bedingt.

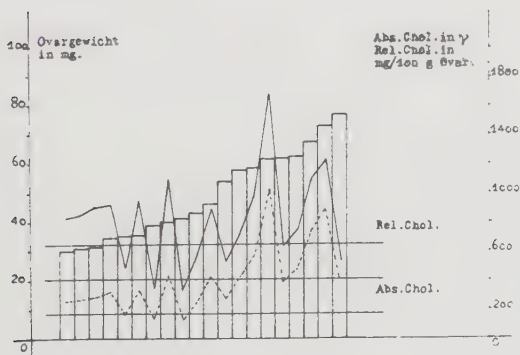


Abb. XII

Besprechung der Ergebnisse.

Nach den In-vitro-Versuchen von PINCUS u. Mitarb., HAYNES u. a. können die Steroide der Nebennierenrinde aus Acetat und auch aus Cholesterin gebildet werden. HECHTER nimmt an, daß die Synthese über das Cholesterin ein Nebenweg ist, und daß das Cholesterin eine leicht verfügbare Steroidreserve darstellt, die bei auftretenden Belastungen benutzt werden kann. Dieser sogenannte 2. Syntheseweg steht unter dem Einfluss des ACTH, welches das Cholesterin für die folgenden Reaktionen bereitstellt (ROSENKILDE, SCHROEDER, HECHTER).

Die Verwandtschaft zwischen der Nebennierenrinde und den Gonaden in ihren Beziehungen zur Hypophyse und zu der in ihnen selbst stattfindenden Steroidsynthese ist bekannt. So können gewisse bekannte Tatsachen aus den Untersuchungen über die Steroidsynthese in der Nebennierenrinde auf die Steroidsynthese in den Gonaden übertragen werden. Dem ACTH entsprechen bei den Gonaden bzw. beim Ovar die gonadotropen Hormone (FSH, LH, LTH). Das Ausgangsmaterial für die Steroide der NNR und der Gonaden ist das gleiche, nämlich Acetat bzw. Cholesterin, wie aus den Untersuchungen von BLOCH, DAVIS, PLOTZ u. a. hervorgeht. Über die Bedeutung der tropen Hormone für die Steroidbildung und über die jeweiligen Synthesewege, ob über den Weg des Cholesterins oder nicht, bestehen zwar Vermutungen, die aber weder bei der NNR noch bei den Gonaden vollkommen bestätigt werden konnten. Nach HECHTER u. a. verläuft die Steroidbiogenese in der NNR einmal vom Acetat über das Dehydroepiandrosteron unter Beteiligung der Ascorbinsäure (sog. Hauptweg), zum anderen vom Acetat über das Cholesterin, Pregnenolon und Progesteron

unter dem Einfluss des ACTH (sog. Nebenweg). Ein Schema (modifiziert nach ZANDER) (Abb. I S.17) über die Biosynthese der Gestagene, Androgene und Östrogene zeigt einen Verlauf vom Acetat über das Cholesterin, Pregnen-3- β -ol-20-on und Progesteron zu den Androgenen und Östrogenen. Das Progesteron bildet dabei gewissermassen den Mittelpunkt, von dem aus sich die übrigen Keimdrüsenhormone ableiten. Ein zweiter Syntheseweg ohne Cholesterin ist bei den Keimdrüsenhormonen bisher nicht bekannt, doch ist es andererseits nach ZANDER nicht sicher, daß die Biosynthese grundsätzlich immer über das Cholesterin verläuft.

Bei der Nebennierenrinde soll die Bereitstellung des benötigten Cholesterins unter dem Einfluss des ACTH stehen (HECHTER). Bei den Gonaden wurde diese Aufgabe sowohl dem FSH als auch dem LH zugeschoben, während das LTH mehr für die Hormonsynthese und Sekretion verantwortlich gemacht wurde.

So soll nach CLAEISSON u. Mitarb. PMS die Vorläufersubstanz (= Cholesterin) der Ovarialhormone mobilisieren, während HCG sie wieder zur Anlagerung bringt. Nach J. und H.M. TEPPERMAN erhöht ICSH den Cholesterinester-Gehalt der Testes von Ratten, während LTH die Ausschüttung derselben verursacht. Gleichzeitig steigen die Testosteron- bzw. Progesteron-Produktion an. Auf der anderen Seite stellte RENNELS fest, daß HCG sowie PMS zum raschen Schwinden der "positiven Substanz" (= Cholesterin) im Interstitium der Testes führen, auch bei hypophysektomierten Ratten, welche noch für die Dauer von 4 Wochen nach der Hypophysektomie mit positivem Material beladen sein sollen. Bei den letzteren komme es jedoch nicht zur Sekretion von Geschlechtshormonen, was in Bezug auf das LTH wichtig ist.

EVERETT, der sich speziell mit dem Cholesterin- und Cholesterinester-Gehalt der Corpora lutea des Rattenovars beschäftigt hat, gibt uns folgende Erklärung. Eine Cholesterin-Einlagerung ist nur unter dem Einfluss der Hypophyse möglich, wobei der wirksame Faktor das ICSH ist. Nach einer Hypophysektomie kann ICSH allein das Anlagevermögen nicht wiederherstellen, hier ist zusätzlich LTH erforderlich. Nach EVERETT ist die Cholesterin-Speicherung vom ICSH / LTH - Quotienten abhängig.

Danach findet im Diöstrus unter überwiegender ICSH- und nur geringer LTH-Wirkung (keine Progesteron-Sekretion) ein fortlaufendes Anwachsen der Cholesterin-Speicherung statt. Am Ende des Diöstrus wird der ICSH / LTH - Quotient hoch, im Proöstrus sinkt er ab. Es wird jetzt mehr LTH gebildet, Cholesterin im Corpus luteum mobilisiert und eine Progesteron-Wirkung erkennbar. Nimmt die luteotrophe Stimulierung wieder ab, geht auch die Progesteron-Sekretion zurück und Cholesterin kann wieder angelagert werden.

Auch nach WERTH erfolgt die Heranschaffung oder Synthese von Baumaterial (Cholesterin oder Cholesterinestern) mit grosser Wahrscheinlichkeit unter dem Einfluss von ICSH, während LTH für die Sekretion und wahrscheinlich auch für die Synthese, insbesondere von Progesteron, erforderlich ist.

Unsere Untersuchungen wurden zur Zeit eines ausgesprochenen Diöstrus durchgeführt, d.h. zur Zeit der stärksten Cholesterinspeicherung (EVERETT). Die beiden Kontrollgruppen 1 (unbehandelte Tiere) und 2 (mit HCG und Oestradioldipropionat behandelte Tiere) zeigten annähernd gleiche absolute und relative Cholesterin-Mittelwerte. Ein Vergleich der Ergebnisse der 3 Versuchsgruppen und der

Gruppe der trächtigen Tiere mit der 1. und 2. Kontrollgruppe erfolgte unter Benutzung des T - Testes von Schelling (HEITE, GEBELIN, E.WELLER). Bei diesem Test werden die einzelnen Gruppen als Teilkollektive betrachtet, in denen die Ergebnisse "normal verteilt" sind. Die Standardabweichung vom Mittelwert dient als Masszahl der Normalverteilung. Nach diesem T - Test gilt die Differenz zwischen zwei Mittelwerten (D) dann als gesichert, wenn sie 3 x grösser ist als die unter Heranziehung der Standardabweichung der Einzelmittelwerte berechnete Standardabweichung der Differenz (σD).

Für die Differenz der absoluten Cholesterin-Mittelwerte zwischen den Gruppen 2 (HCG + Oestradiol) und 6 (HCG + LTH) bekommt man z.B. folgendes Ergebnis:

Rechnung:

$$\begin{array}{lll} n_2 = 20 & G_2 = 298,17 & \sigma_2^2 = 5\,550,47 \\ n_5 = 20 & G_5 = 411,10 & \sigma_5^2 = 56\,099,90 \end{array}$$

$$\text{Differenz } D = G_5 - G_2$$

$$D = 112,93$$

$$\text{Standardabweichung der Differenz} = \sigma D =$$

$$\sigma D = \sqrt{\frac{\sigma_2^2}{n_5} + \frac{\sigma_5^2}{n_2}} \cdot \sqrt{\frac{n_2 + n_5}{n_2 + n_5 - 2}}$$

$$\text{Prüfgrösse } T = \frac{D}{\sigma D} = \underline{\underline{1,995}}$$

Nach dem T - Test konnte beim Vergleich der Gruppen 4, 5 und 6 hypophysektomierter Tiere, welche mit HCG, LTH oder mit HCG + LTH behandelt wurden, mit den beiden Kontrollgruppen 1 und 2 keine statistisch gesicherte Zunahme der absoluten Cholesterinmenge gefunden werden.

- 1.) Der Anstieg des absoluten Cholesterins ist bei der mit LTH behandelten Gruppe gegenüber der Gruppe 2 (HCG + Oestradiol) wahrscheinlich (2,1), bei der mit HCG + LTH behandelten Gruppe zufällig bis wahrscheinlich (1,995).
- 2.) Beim Vergleich der LTH- und der HCG + LTH-Gruppe mit der Gruppe 1 (unbehandelte Tiere) liegen die absoluten Cholesterinwerte an der Grenze zwischen zufällig und wahrscheinlich (1,95 und 1,93).
- 3.) Günstiger liegen die Werte des absoluten Cholesterins bei der Gegenüberstellung der Gruppe 3 (trächtige Tiere) und der Gruppe 1 bzw. 2. Beim Vergleich der Gruppen 3/1 ist der Anstieg sehr wahrscheinlich (2,88), bei den Gruppen 3/2 gesichert (signifikant) (3,114).

Ob der Anstieg des absoluten Cholesterins im Ovar unter dem Einfluss von LTH bzw. HCG + LTH erfolgt, kann hiernach nicht als bewiesen betrachtet werden, scheint aber im Bereich der Wahrscheinlichkeit zu liegen. HCG allein hat anscheinend keinen Einfluss auf die Cholesterinspeicherung.

Der signifikante Anstieg des absoluten Cholesterins in den Ovarien trächtiger Tiere spricht für eine HCG (ICSH) + LTH - Wirkung gemäss dem ICSH / LTH - Quotienten von EVERETT und entspricht den Ergebnissen von DAVIS und

Mitarb., wonach das Corpus lut. grav. bis zum Ende der Schwangerschaft Cholesterin bildet. Höchstwahrscheinlich hält auch die Progesteronbildung im Corpus lut. grav. bis dahin an. KAUFMANN hat zu diesem Zeitpunkt eine relativ hohe Progesteron-Konzentration im Corpus lut. grav. gefunden, welche die Konzentration in allen untersuchten Placenten übertraf.

Innerhalb der einzelnen Tiergruppen verhält sich das absolute Cholesterin im Ovar, in Beziehung gesetzt zu den Ovargewichten, nicht gleich. Bei den unbehandelten Tieren zeigt sich mit steigendem Ovargewicht eine Zunahme des absoluten Cholesterin-Gehaltes, ebenso bei den trächtigen und besonders bei den mit LTH und HCG + LTH behandelten Tieren. In den Gruppen 2 (HCG + Oestradiol) und 4 (HCG) verhalten sich die absoluten Cholesterinwerte konstant.

In der Gruppe 6 (HCG + LTH) findet sich auch ein Anstieg der relativen Cholesterinwerte, während sie in der Gruppe 2 (HCG + Oestradiol) mit steigendem Ovargewicht abfallen. Im übrigen folgen die relativen Cholesterinwerte den Schwankungen der absoluten Cholesterinwerte und sind abhängig von den Ovargewichten.

Wodurch die Zunahme des absoluten Cholesteringehaltes im Ovar der reifen Tiere mit steigendem Ovargewicht in den aufgezählten Gruppen bedingt ist, kann man nach unseren Versuchen nicht vollkommen erklären, doch scheint eine gewisse Abhängigkeit von dem IC_{SH} / LTH - Quotienten zu bestehen, da sich in der HCG + Oestradiol- und in der HCG - Gruppe keine Steigerung der Werte findet.

Ein Vergleich der mittleren Ovargewichte (mit Hilfe des T - Testes von Schelling) der Gruppe 3 (trächtige

Tiere) mit der Gruppe 1 (unbehandelte Tiere) ergab einen signifikanten Anstieg (3,87), der Gruppe 6 (HCG + LTH) mit der Gruppe 1 einen sehr wahrscheinlichen Anstieg (2,723). Der Vergleich der Gruppe der trächtigen Tiere mit den Gruppen 2, 4 und 5 (HCG + Oestr., HCG, LTH) zeigte eine sehr wahrscheinliche Zunahme der mittleren Ovargewichte (2,74 / 2,87 / 2,78), während die Werte der übrigen möglichen Gegenüberstellungen in den Zufallsbereich fallen bzw. keine besondere Differenz besteht. So liegen die Prüfgrößen von Gruppe 2 / 6 (HCG + LTH), Gruppe 4 (HCG) / 6, Gruppe 5 (LTH) / 6 mit 1,79 / 1,94 / 1,74 im Zufallsbereich.

Auch bei unseren Untersuchungen konnte also eine Zunahme der Ovargewichte nach HCG + LTH - Behandlung und bei den trächtigen Tieren festgestellt werden.

Zusammenfassung.

Einleitend wurde auf die Entwicklung und allgemeine Bedeutung des Cholesterins hingewiesen. Danach folgten einige Angaben über die Biosynthese der Steroide in der Nebennierenrinde und in den Keimdrüsen. Es bestehen zwischen den beiden Organen gewisse Übereinstimmungen im Syntheseverlauf und in Bezug auf das Ausgangsmaterial, dem Cholesterin.

Im nächsten Abschnitt wurde über die gonadotropen Hormone, speziell über das Luteotrophin und seinen Einfluss auf den ovariellen Cyclus berichtet.

Die eigenen Untersuchungen gingen von der Frage aus, inwieweit eine Abhängigkeit des Cholesterinstoffwechsels (Speicherung und Verbrauch) im Ovar von den gonadotropen Hormonen, speziell vom luteotropen Faktor, besteht.

Unter unterschiedlichen funktionellen Versuchsbedingungen wurden 5 Gruppen geschlechtsreifer und 1 Gruppe trächtiger Ratten untersucht. Neben einer Gruppe normaler Kontrolltiere und intakter gravider Tiere untersuchten wir die Ratten im Zustand der sogenannten Pseudogravidität. Der genauen Kontrolle wegen führten wir die Untersuchungen an hypophysektomierten Tieren durch und prüften dabei im einzelnen die Wirkung von HCG, LTH sowie beider Stoffe gemeinsam. Kontrolliert wurden nach einer biochemischen Methode die Werte des absoluten und relativen Cholesteringehaltes der jeweiligen Ovarien. Im einzelnen konnte dabei folgendes festgestellt werden:

- 1.) Luteotrophin (LTH) allein und auch Luteotrophin + Choriongonadotropin scheinen einen gewissen steigernden Einfluss auf die Höhe des absoluten Cholesteringehaltes im Rattenovar zu haben. Choriongonadotropin allein besitzt anscheinend keinerlei positive Wirkung auf die Cholesterinspeicherung.
- 2.) Die Cholesterinspeicherung in den Ovarien der trächtigen Ratten (signifikanter Anstieg des absoluten Cholesterins) steht mit den Ergebnissen von DAVIS, PLOTZ und Mitarb. im Einklang, wonach das Corpus luteum graviditatis bis zum Ende der Schwangerschaft Cholesterin und wahrscheinlich auch Progesteron bilden soll.
- 3.) Unter dem Einfluss des Luteotrophins (LTH) bzw. des HCG = (ICSH) / LTH - Quotienten scheint auch eine gewisse Zunahme des absoluten Cholesterins in den Rattenovarien mit steigendem Ovargewicht zu stehen. Choriongonadotropin allein oder Choriongonadotropin + Oestradioldipropionat zeigen diese Wirkung nicht.
- 4.) Die relativen Cholesterinwerte folgen im grossen und ganzen den Schwankungen der absoluten Werte und sind abhängig von den Ovargewichten.
- 5.) Auch bei unseren Untersuchungen konnte ein Anstieg der Ovargewichte nach Choriongonadotropin + Luteotrophin - Behandlung und bei trächtigen Tieren festgestellt werden.

Literaturverzeichnis.

- Abderhalden, R.: "Die Hormone", Springer-V. 1952, 5₁, 13₂, 3
14₄, 4₅, 6, 128₇, 2₈, 129₉.
- Affonsky: Zit.nach Rietschel, Med.Klinik 53.Jg.35
(1958).
- Aschner, B.: Arch.Gynäk. 97, 200 (1912).
- Aschoff, L.: Verh.Dtsch.path.Ges. 10, 166 (1906).
- Astwood, E.B.u. H.L. Fevold: Amer.J.Physiol.127, 192 (1939).
- Astwood, E.B.: Endocrinology 28, 309-320 (1941)_{1,2}.
- Bannerjee, S.u.C.Deb.: J.biol.Chem. 190, 177 (1951).
- Bashour, J.T., L.Baumann: J.biol.Chem. 121, 1 (1937).
- Benoit, J.: Bull.biol.de la France et de la Belgique
71, 393 (1937).
- Bergmann: Nature, 173, 211 (1954).
- Beyer, K.F.u. L.T. Samuels: J.biol.Chem.219, 1956, 69_{1,2}.
- Biddulph, C., R.K.Meyer, W.H.McShan, S.W.Soukup: Endocri-
nology 41, 35 (1947).
- Bloch, K., E.Borek u.D.Rittenberg: J.biol.Chem.162, 441
(1946)_{1,2}.
- Bloch, K.: Harvey Lect. 48, 68 (1952/53).
- Bloch, K., T.T.Tchen.: J.Amer.Chem.Soc.77, 6085 (1955);
78, 1516 (1956).
- Bloch, K.: J.biol.Chem. 157, 661 (1945).
- Bloch, Davis und Plotz: Zit.nach "Klinik d.inn.Sekretion"
Springer-V. 1957, 598.
- Bloch, Davis und Plotz: Zit.nach "Klinik d.inn.Sekretion",
Springer-V. 1957.
- Bryans, F.E.: Endocrinology 48, 733 - 740 (1951).
- Buchholz, R.: Geb.u.Frauenhk.17.Jg.(1957), 7, 582₁, 589₂,
581₃, 583₄, 6, 587₅.
- Butenandt, A.u.G.Schramm: "Phys.Chemie", Springer-V., I
(1951), 392-393₁, 28, 396_{3,4,5,6,7,9,10}.
- Butenandt, A.u.Westphal: Zit.nach "Klinik d.inn.Sekretion",
Springer-V. 1957/495.
- Callow, R.K.u.F.G.Young: Proc.R.Soc.London (A) 157, 194
(1936).
- Catchpole, H.R.: J.-ndocr.6, 218 (1949/50).

- Champy, Ch.u.C.A. Dryfus: Compt.rend.soc.Biol.Paris 124, 640 (1937).
- Champy, Ch., R.Coujard u.M.Demag: Ann.Endocr.Paris 11, 20 (1950)₂.
- Chevreul: Zit.nach "Physiol.Chemie", Springer V., I(1951) 393.
- Claesson, L., B.Aldman, N.A.Hillarp, E.Oderblad: Acta endocrin. K'hven, 2,24 (1949).
- Conn, J.W., W.C.Vogel u.Mitarb.: J.Lab.clin.Med.35, 504 (1950).
- Contier: Diss.Homburg/Saar (1952) zit.nach Arzneim.Forsch.5/742.
- Coppedge, R.L.u.A.Segaloff: J.clin.Endocrinol.11,465-476 (1951)_{1,2}.
- Cornforth, J.W., G.D.Hunter, G.Popják: Biochem.J.54, 590, 597 (1953).
- Dam, H.: B.Z. 194, 188 (1928).
- Davis, M.E., E.J.Plotz, G.V.LeRoy, R.G.Gould, H.Werbin: Am.J.Obstetr.72 (1956) 704.
- Dawson, A.B.: Amer.J.Anat.78, 347-410 (1946).
- Dempsey, E.W.u.D.L.Basset: Endocrin. 33, 384 (1943).
- Desclin, L.: Arch.Biol.Liège 56, 261 (1945).
- Dirscherl u.Hanusch: Hoppe-Seylers Z.252, 49 (1938).
- Domenjoz, R., K.Mörsdorf, E.G.Stenger: Arzneim.Forsch.6/1956 593.
- Ehrhardt, K.u.H.F.Voller: Endocrin. 22, 19 (1939).
- Elert, R.: Biologie u.Pathol.d.Weibes, I,475.
- Evans, H.M., M.E.Simpson, W.R.Lyons: Proc.Soc.exper.Biol.a. Med.46, 586-591 (1941)₁.
- Evans, H.M., M.E.Simpson, W.R.Lyons, K.Turpeinen: Endocrin. 28, 933 (1941)₂.
- Everett, J.W.: Endocrinology 43, 389 (1948)₁.
- Everett, J.W.: Am.J.Anat.77, 293 (1945 b)₂.
- Everett, J.W.: Endocrinology 35, 507 (1944); 41, 364 (1947)₃.
- Fauvert, Seué, L.Hertmann u.A.Grunier: Am.Biol.clin.15,625-649 (1957).
- Fried, P.H.u.A.E.Rakoff: J.clin.Endocrin.a.metabolism.12, 321-337 (1952).

- Friedmann: Am.J.Physiol. 164, 789 (1951).
- Friedgood, H.B.u.A.B.Dawson: Endocrin.26, 1022 (1940); 22, 674 (1938); 30, 252 (1942)_{1,2}.
- Floderus, St.: Acta Anat. 8, 329 (1949).
- Forbes, T.E.: Endocrinology 53, 79 (1953).
- Gould: Am.J.Med.II, 209 (1951)₁.
- Gould: Zit.nach Rietschel, Med.Klinik 53 Jg. (1958), 35₂.
- Grad, B.u.M.Hoffmann: Am.J.Phys.182, 497-502 (1955).
- Haines, W.J., E.D.Nielson, N.A.Drake, O.R.Woods: Arch.Biochem. 32, 218 (1951)_{1,2}.
- Harris, G.W.: J.Physiol. London 107, 418 (1948)₁.
- Harris, G.W.: Neural Control of the Pituitary Gland, London 1955₂.
- Harris, G.W.: J.physiol.London 107, 412 (1948); 107, 418 (1948)₃.
- Harris, G.W.: Discussionsbem.Ciba Found.Coll.Endocr. 4, 122 (1952)₄.
- Hayano, M., R.I.Dorfman: Arch.Biochem.36, 237 (1952).
- Hechter, O.: Adrenal Cortex, Trans.Conf.3, 115 (1951)₁.
- Hechter, O.: Ciba Found.Coll.on Endocrinol.7, 161 (1953)₂.
- Heite, H.J.u.E.Gebelein: Statistische Urteilsbildung (1951), Springer-Verlag.
- Herlant, M.: Arch.Biol.(Paris) 54, 225 (1943).
- Hill, M.: Proc.Rog.Soc.London B 113, 537 (1933).
- Hillarp, N.A.: Acta Endocrin.K'hvn 2, 11, 1949.
- Hinsberg, K.: "Physiol.Chemie", Springer-V. II/1a, 338₁, 369₂.
- Hisaw, F.L.u.E.B.Astwood: Ann.Rev.Physiol.4, 503 (1942).
- Hoffmann, F.u.V.Iam: Zbl.Gynäk. 1948/1077.
- Hohlweg, W.u.K.Junkmann: Klin.Wschr.11, 321 (1932)₁.
- Hohlweg, W.: Klin.Wschr.II, 1027 (1935)₁.
- Hohlweg, W.: "Biol.u.Path.d.Weibes", I, 1953, 558₂.
- Hurst u.Turner: (1942) zit.nach Arzneim.Forsch.4/1954/ 467-477.

- Johnson, S.G.: Acta endocrinol.(Copenh.) 20,106 (1955)_{1,2}.
- Junkmann, K.: "Physiol.Chemie" Springer-V., II/2b, 481₁, 480 u.559₂, 480_{3,5},488₄,494₆.
- Käser, O.: Dtsch.med.Wschr.83 Jg.35, 1461.
- Kaufmann, G.: Klin.Wschr.33 (1955)345_{1,2}; Arch. Gynäk.183 (1952)264₂.
- Knauer, H.: H.176, 151 (1928).
- Kracht, J.: Klin.Wschr.Jg.35, 19, 992.
- Labhart, A.: "Klinik d.inn.Sekretion" Springer-V., 1957, 70-73₁, 70_{2,3}, 12₄.
- Lacour, F.: C.r.Soc.Biol.(Paris) 144, 248-249 (1950).
- Ladman, A.J.u.R.J.Barnett: J.Clin.Endocrin.a.Metabolism.15, 871 (1955).
- Lendon, E.J.u.D.M. Greenberg: J.of Biol.Chem.209, 493-502 (1954).
- Lane: Anat.Rec.61, 141 (1935); J.Physiol. 110, 681 (1935).
- Lange-Lawaczek: Zit.nach Rietschel, Med.Kl.53 Jg. (1958) 35.
- Lehnarzt, E.: "Einführung in d.Chem.Phys." (1949) 48_{1,2,3}.
- LeRoy, G.V., Chicago, zit.nach Med.Monatsschr.12 Jg.(1958), 7,435_{1,2,3}, 435₄.
- Lewin, H.u.Spiegelhoff, W.: "Die Cyclushormone d.Weibes", F.Ende-Verlag Stuttgart 1951_{1,2,3}.
- Li, Ch.C., W.R.Lyons, H.M.Evans: J.biol.Chem.136, 709 (1940); J.Am.Chem.Soc.62, 2925 (1940).
- Libretti, A., G.Tusini: Arch.int.Pharm.Therap.921,223 (1952).
- Long, C.N.H.: Rec.Prog.Horm.Res.1, 99 (1947).
- Lynn, W.S.: Fed.Proc.15, 305 (1956).
- Lyons, W.R.u.D.A.McGinty: Proc.Soc.exper.Biol.a.Med.48/83 (1941).
- Lyon, R.A.: J.Clin.Endocrin.a.Metabolism 16, 922 (1956).
- Mayer u. Schaeffer: Chem.cb. 1913, I, 1441.
- Mayer, G.: Arch.Sci.physiol.5, 247-275 (1951).
- MyKay, D.G.u.D.Robinson: Endocrinology 41, 378 (1947)_{1,2,3}.

- Meites, J.u.C.W. Turner: Endocrinology 30, 711 (1942)₁.
- Meites, J.u.C.W. Turner: Zit.nach Werth, Arzneim.Forsch.
5/1955/417₂.
- Meites, J.u.C.W. Turner: Hormone Assay "Lactogenic hormone".
Edited by Emmens, C.W., Acad.Press.
suc.Pub.N.Y. 1950₃.
- Meyer, F., S.P.Byers, R.H. Rosenman: Circulation (New York)
5, 657-660 (1952).
- Meyer, R.K.u.W.H.McShan: Rec.Prog.in Hormone Research, Acad.
Press.Inc.Pub.N.Y. 1950₁.
- Meyer, R.K.u.W.H.McShan: Endocrinology 50, 294 (1952)₂.
- Meyer, R.K.u.W.H.McShan: Rec.Progr.Horm.Res.5, 465-515 (1950)
₃
- Meyer, R.K., W.H.McShan, F.Erway: Endocrinology 37, 431
(1946)₄.
- Norris, C.J.O.A.: Chemistry of the gonadotrophins.
Brit.Med.Bull.11, 101 (1955).
- Ober, K.G.: "Klinik d.inn.Sekretion", Springer-
V. 1957, 507₁, 2, 3, 511₃, 506₄,
508₅, 6, 7, 495₈, 9, 512₁₀.
- Oertel, G.u.H. Hein: Arzneim.Forsch.5.Jg.1955/531₁, 2.
- Orzechowski, G.: Med.Monatsschr.4, 215 (1958).
- Pfeiffer, C.A.: Amer.J.Anat.58, 195 (1936)₁; Ann.
Rev.Physiol.5, 413 (1943)₂.
- Pincus, G., A.Zaffaroni, O.Hechter: Am.Soc.73, 1390 (1951).
- Plotz, J.: Geb.u.Frauenhk.7 (1957) 599₁, 2, 3,
600₃.
- Rakoff, K.H.: Wien.klin.Wschr.1957₁.
Habil.Schr.Erlangen (1959)₂.
- Reece u.Turner : (1937) Zit.nach Voss, Arzneim.
Forsch.4/1954/467-477₁.
- Reece, R.P.u.C.W.Turner: Res.Bull.Univ.Missouri 266, 5 (1937)
2; Proc.Soc.exper.Biol.Med.36, 283
(1937)₃.
- Reiher, K.H.: Wien.klin.Wschr. 1957₁.
Habil.Schrift Erlangen 1959₂.
- Reiss, M.: Endocrinology 40, 294 (1947).
- Rennels, E.G.: Am.J.Anat.88, 63 (1951); Anat.Re-
cord.105, 520 (1949).
- Riddle, O., E.L.Lahr u.R.W.Bates: Amer.J.Physiol.113, 109 u.
110 (1935)₁.

- Riddle, O., R.W.Bates, S.W.Dykshorn: Proc.Soc.exper.Biol.a. Med. 29, 1211-1212 (1932)₂.
- Rietschel: Med.Klinik 53.Jg. 1958, 35.
- Romeis: Zit.nach Werth, Arzneim.Forsch.5, 1955 742.
- Rosenkilde, H.u.W.Schroeder: Zschr.f.Vit.Horm.u.Ferm.-Forsch 8(1956), 169_{1,2}, 192₃, 132₄.
- Salhanick, H., J.E.Jones, D.Berliner: Fed.Proc.15, 160(1956)
- Samuels, L.T.: In Progress in the Chemistry of fats a.other Lipids, 1955₁.
- Samuels, L.T., M.L.Helmreich, M.B.Lasater, H.Reich: Science 113, 490 (1951)_{1,2}.
- Saunders, F.J.u.H.H. Cole: Endocrinology 23,302 (1938).
- Sawyer, Ch.H., J.E.Markee, J.W.Everett: Endocrinology 46. 536 (1950); Am.J.Physiol.166,223 (1951).
- Sayers, G., M.A.Sayers, T.Y.Liang, C.N.H.Long: Endocrinology 38,1 (1946).
- Schooley, J.P.u.O.Riddle: Am.J.Anat.62,313-349 (1938).
- Schmidt, C.G.: "Phys.Chem.", Springer-V.II,2a,688.
- Schwenk, E., G.J.Alexander, C.A.Fisch u.T.H.Stondt: Federat. Proc.14, 752 (1955)_{1,2}.
- Schönheimer, R.: H.180, I, 1929.
- Segaloff, A.u.Mitarb.: Cancer 7, 758 (1954)₁.
- Segaloff, A., W.H.Sternberg u.C.J.Gatskill: J.Clin.Endocrin. 11, 936 (1951)₂.
- Segaloff, Gaskill, Sternberg, Coppedge: Fed.Proc.8,368 (1949)
- Selye, H.: Act.Endocrin.Inc.Montreal Canada 1949 "Textbook of Endocrinology"_{1,2}.
- Selye, H., J.B.Collip, D.L.Thomson: Proc.Soc.exper.Biol. (Amer.) 30, 583 (1933)₃.
- Seitz-Amreich: "Biol.und Path.d.Weibes", I, 1953, 474-475₁, 588₂.
- Severinghaus, A.E.: Physiol.Rev.17, 556 (1937).
- Slaunwhite, R.u.L.T.Samuels: J.Biol.Chem.220, 341 (1956).
- Smith, P.E.: Proc.Soc.exp.Biol.Med.24, 131 (1926)₁
- Smith, Aschheim, Zondek: Zit.nach "Klinik d.inn.Sekretion", Springer-V. 1957, 99₂.

- Sobotka: Naturwiss. 18, 619 (1930); The Chemistry of the Steroids, London (1938).
- Solomon, S., R. van de Wiele, S. Lieberman: J. Am. Chem. Soc. 78, 5453, 1956₁.
- Solomon u. Mitarb.: Zit. nach "Klinik d. inn. Sekretion" Springer-V. 1957, 599.
- Sonderhoff, R. u. H. Thomas: Liebigs Ann. 530, 195 (1937)_{1,2}.
- Spere: J. biol. Chem. 182, 629 (1950).
- Swanson, P. u. R. Leverton, M. R. Gram, H. Roberts, I. Pesek: J. of Gerontol., 10, 41-47 (1955).
- Stafford, R. D., W. H. McShan, R. K. Meyer: Endocrinology 41, 45 (1947).
- Staudinger, H. J. u. G. Stoeck: "Phys. Chem." Springer-V. II, 1b, (1954), 870-874₁₋₄, 878₅, 887₆₋₇.
- Stricker, P. u. F. Grueter: Compt. rend. Soc. Biol. Paris 99, 1978 (1928). Presse Medicale 37, 1268 (1929).
- Tavormina, Gibbs u. Huff: J. Amer. Chem. Soc. 78, 4498, 1956.
- Tepperman, Y. u. H. M. Tepperman: Endocrinology Vol. 41, 1947, 187-195_{1,2}. Endocrinology 50, 162, 1952₃.
- Töndury, G.: "Klinik d. inn. Sekretion", Springer-V. 1957, 267₁, 71₂, 72₃.
- Turner, C. W. u. W. D. Cooper: Endocrinology 29, 320, 1941.
- Vincke, E.: "Die Gonadotropine" in Zentrale Steuerung d. Sexualfunktion. Die Keindrüsen des Mannes. Springer-V. 1955.
- v. Behring: Zit. nach "Phys. Chem", Springer-V. 1954, II, 1b, 870.
- Voss, H. E.: Arzneim. Forsch. 4, 1954, 472_{1,2}. Ztschr. f. Vit., Horm. u. Ferment-Forsch. 6, 1954, 321₃, 297-343₄.
- Walton, J.: Brit. med. J. 1945, II, 593.
- Werth, G.: Arzneim. Forsch. 5, 1955, 409_{1,2}, 735-746₃, 4-11; Arzneim. Forsch. 6, 1956, 86₈, 84₁₂, 86, 87₁₃.
- Westmann: Zit. nach "Klinik d. inn. Sekretion", Springer-V. 1957, 70.
- White, A., R. W. Bonsnes, C. N. H. Long: J. Biol. Chem. 143, 447, 1942_{1,3}.

- White, A., H.R.Catchpole, C.N.H.Long: Science 86, 82,
1937_{1,3}.
- White, A.: Vitamins and Hormons 7, 253-292, 1949
2,4.
- Windaus: Zit.nach "Phys.Chem." Springer-V.1951,
I. 396.
- Witzel, H.: Med.Mitteil.19, 2, 52, 1958.
- Wolfe, J.M.: Am.J.Anat.85, 309, 1949₁.
- Wolfe, J.M.: Anat.Record 61, 321, 1935_{2,3}.
- Zander, J.: Geburtsh.u.Frauenhk.17 (1957), 10, 884₁,
2, 882_{3,5}, 883₄, 885_{6,7,17}, 891_{12,14},
879₁₅, 892₁₇, 877₁₉.
- Zander, J.: Nature (Lond.) 174, 1954, 406₁₃.
- Zander, J.u.A.M.v.Münstermann: Klin.Wschr.1956, 944-953.
- Zondek, B.: Deutsch.med.Wschr.1926, I, 343₁.
- Zondek, B.u.F.Sulman: Vitamines and Hormones, III, 1945.

Am 24.9.1927 wurde ich als Tochter des Kaufmanns Heinrich Niederbäumer und seiner Ehefrau Martha, geb. Schuster, in Ennigloh in Westfalen geboren. Ich besuchte die Volks-, Mittel- und Oberschule in Lübbecke/Westf. und erhielt dort am 11. Juli 1947 das Zeugnis der Reife.

An der Universität Münster machte ich im Jahre 1952 die ärztliche Vorprüfung. Am 14. November 1955 bestand ich vor dem Prüfungsausschuss der Universität Erlangen die ärztliche Prüfung. Anschliessend habe ich als Pflicht- bzw. Volontärassistentin an der Hautklinik, Frauenklinik, Chirurgischen Poliklinik, Hals-Nasen-Ohrenklinik und Medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen gearbeitet und bin jetzt an der Kinderklinik in Erlangen tätig.

Herrn Professor Dr. R. Dyroff spreche ich meinen Dank aus für die Überlassung des Themas und für das Referat, den Herren Privatdozent Dr. K.H. Reiher, Dr. A. Reuß und Dr. R. Dittmeyer sowie Frl. Dr. Rohn danke ich für Anregung und Diskussion.

